

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА

ЦИБУЛЬСЬКА ТАМІЛА ЄВГЕНІВНА

УДК 617.753.2-008.1-073.53-08-089.2-053.2

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ, БІОМЕТРИЧНІ ТА БІОМЕХАНІЧНІ ЗМІНИ
ПАРАМЕТРІВ ОКА ПРИ МІОПІЇ У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ
ЛІКУВАННЯ ТА ОПТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.18 – офтальмологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті, МОЗ України, м. Запоріжжя

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Завгородня Наталія Григорівна,
Запорізький державний медичний університет,
МОЗ України, завідувач кафедри офтальмології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Шаргородська Ірина Василівна,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика, МОЗ України,
професор кафедри офтальмології

доктор медичних наук, старший науковий
співробітник **Бойчук Ірина Михайлівна,**
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова АМН України», старший
науковий співробітник лабораторії розладу
бінокулярного зору

доктор медичних наук, професор
Ульянова Надія Анатоліївна, Одеський
національний медичний університет МОЗ
України, завідувач офтальмологічного
відділення №3 Офтальмологічного медичного
центру

Захист відбудеться «27» лютого 2020 року о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, за адресою: 03126, Україна, м. Київ, просп. Комарова, 3, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», кафедра офтальмології

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, МОЗ України (04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « __14__ » січня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

Н. С. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Міопія є найбільш поширеним видом порушень рефракції серед дитячого та дорослого населення у всьому світі. Згідно статистичних прогнозів кількість пацієнтів з міопією до 2020 року може зрости до 2,5 млрд людей, а до 2050 року досягнути 5 млрд., що складе майже 50 % населення (Jung S. K. et. al., 2012, Pan C. W. et. al., 2012, Holden V. A. et al., 2016). За аналітично-статистичними даними в Україні за період 2014-2017 рр. частота реєстрації міопії у віці у 7-14 років у 10 разів, а в 15-17 років в 23 рази більше відносно дітей 0-6 років (Моїсеєнко Р. О. з співав., 2018). Прогресуюча міопія вважається однією з основних причин інвалідності по зору, частка якої становить 12,3-18 %, що обмежує професійну адаптацію, знижує якість життя, створює проблеми призову на військову службу та величезні матеріальні і моральні витрати держави (Риков С. О. з співав., 2012, Вітовська О. П. з співав., 2015).

На сьогоднішній день з приводу етіопатогенетичних аспектів міопічного рефрактогенезу накопичено велику кількість наукового матеріалу, який постійно доповнюється через вдосконалення та швидкий розвиток новітніх технологій (Тарутта Е. П. з співав., 2013, Ульянова Н. А., 2015, Шаргородська І. В., 2016, Бойчук І. М. з співав., 2018).

Сучасні методики впливу на прогресуючу міопію, безсумнівно, підвищили ефективність її лікування, однак неухильне зростання кількості дітей з міопічною рефракцією свідчить про необхідність подальшого наукового пошуку з акцентом на визначення достовірних предикторів розвитку та прогресування міопії, а також активних лікувально-профілактичних заходів, які стримують розповсюдження міопії та знижують ризики її розвитку до високих ступенів.

Найчастіше міопія необґрунтовано розглядається відсторонено від супутньої соматичної патології, хоча про зв'язок рефракції і загального стану організму, фізичного розвитку дитини відома значна кількість як ранніх так і сучасних робіт (Сердюченко В. И. з співав., 2002, Четыз Р. Р., 2007, Обрубов В. В., 2017, Ли В. В. з співав., 2018). Супутня хронічна соматична патологія нерідко асоціюється з дисплазією сполучної тканини, особливо з її недиференційованою формою, яка має широке розповсюдження серед дитячої популяції та становить в середньому 74% - 85 % серед дітей шкільного віку (Кадурина Т. Г. з співав., 2009, Будник Т. В., 2014). Згідно фенотипічних критеріїв, за якими визначають наявність і ступінь синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (СНДСТ), міопія виступає одним з його проявів, а частота її поширення у даній категорії дітей коливається від 36,2 % до 79,2 % (Леженко Г. О. з співав., 2006, Кузнецова М. А., 2018). Одним із маловивчених аспектів при набутій міопії в дитячому віці є особливості обміну компонентів сполучної тканини та їх взаємозв'язок зі станом зорового аналізатора. Деякі дослідження вказують на дисбаланс в обміні макро- і мікроелементів, наявність патологічних відхилень у метаболізмі сполучної тканини як склери, так і цілого організму при міопії (Йомдина Е. Н. 2000, 2013, Бушуева Н. Н., 2012). Однак представлені дані не дають повну картину патогенетичних змін, що відбуваються в зоровому аналізаторі при набутій міопії, асоційованій з СНДСТ. Тому актуальною задачею у сучасній офтальмології є детальний розгляд

міопічного рефрактогенезу з точки зору особливостей стану зорового аналізатору, притаманних для такої категорії пацієнтів, а саме диференціально-діагностичних відмінностей у функціональних, біометричних, біомеханічних показниках зорового аналізатора, їх взаємозв'язок з фенотипічними та біохімічними маркерами сполучнотканинної дисплазії, з наступною патогенетично обґрунтованою корекцією виявлених порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана робота є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри офтальмології Запорізького державного медичного університету «Розробка та удосконалення шляхів корекції морфологічних та функціональних змін органу зору при катаракті, глаукомі та очних ускладненнях цукрового діабету» (державній реєстраційній номер 0113u005087), термін виконання 2013-2018 рр.; «Психо-емоціональні, функціональні та морфологічні зміни організму при консервативному, хірургічному та лазерному лікуванні патології переднього та заднього відділів ока» (державній реєстраційній номер 0119U100936), термін виконання 2019-2023 рр., в яких дисертант була співвиконавцем.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування міопії у дітей з застосуванням патогенетично обґрунтованої корекції порушень, виявлених на підставі комплексного дослідження функціональних показників, біометричних, біомеханічних параметрів ока та біохімічних особливостей метаболізму сполучної тканини з наступною оптичною корекцією.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості перебігу набутої міопії у дітей та оцінити стан функціональних, біометричних, біомеханічних та морфометричних показників зорового аналізатора у дітей з міопією.

2. Оцінити стан показників електролітів та метаболізму сполучної тканини у добовій сечі дітей з набутою міопією та їх вплив на прогресування захворювання.

3. Виділити найбільш інформативні предиктори та розробити математичну модель вірогідності виникнення набутої міопії у дітей.

4. Виділити найбільш інформативні предиктори та розробити математичну модель вірогідності прогресування набутої міопії у дітей.

5. Визначити вплив функціонального лікування на показники зорового аналізатору та прогресування набутої міопії у дітей.

6. Визначити вплив різних видів оптичної корекції на показники зорового аналізатору та прогресування набутої міопії у дітей.

7. Удосконалити консервативне лікування прогресуючої набутої міопії у дітей шляхом використання додатково до оптичної корекції метаболічних препаратів загальної та місцевої дії.

Об'єкт дослідження – міопія (МКХ-10 код H52.1 Міопія).

Предмет дослідження – визначення функціональних, біометричних, біомеханічних, морфометричних показників органа зору при міопії у дітей (гострота зору, рефракція, резерви абсолютної акомодатії, запас відносної акомодатії, внутрішньоочний тиск, корнеальний гістerezис, сила заломлення рогівки, радіус та діаметр рогівки, глибина передньої камери, товщина кришталика,

сагітальна довжина скловидного тіла, аксіальна довжина ока, параметри диска зорового нерву та макули), біохімічні показники (вміст електролітів магнію, кальцію, калію, натрію, хлору та гідроксіпроліну у добовій сечі), прогнозування виникнення та прогресування міопії, аналіз впливу функціонального лікування та різних видів оптичної корекції на показники зорового аналізатору та прогресування набутої міопії у дітей, розробка методики лікування дітей з прогресуючою міопією з використанням метаболічних препаратів місцевої та загальної дії.

Методи дослідження. Офтальмологічні: візометрія, рефрактокератометрія (рефрактометр Huvitz MRK 3100P, Корея), біомікроскопія (щілинна лампа SL-1E Topcon Corporation, Японія), оптична біометрія (IOL Master 500 Zeiss, Німеччина), тонометрія та визначення біомеханічних властивостей рогівки (ORA, Reichert, США), ультразвукове дослідження (Ultrascan, Alcon, США), пахіметрія (Visante OCT Anterior Segment Imaging, Zeiss, Німеччина), офтальмоскопія, оптична когерентна томографія сітківки та диска зорового нерву (Cirrus HD-OCT 4000, Zeiss, Німеччина); біохімічні: вміст у добовій сечі електролітів магнію та кальцію колориметричним методом біохімічному аналізаторі, електролітів калію, натрію, хлору прямим потенціометричним методом (біохімічний аналізатор «Prestige 24i», Cormay, Польща), гідроксіпроліну імуноферментним методом (Immuno-Chem-2100, High Technology Inc., США); математичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові уявлення про особливості перебігу набутої міопії у дітей: прогресуюча міопія у 67,7±8,4 % випадків асоційована з СНДСТ; основним фактором ризику виступає середня та тяжка ступінь проявів сполучнотканинної дисплазії (у дітей 7-11 років ВШ = 7,5; 95 % ДІ = 3,1-9,8; у дітей 12-15 років ВШ = 7,9; 95 % ДІ = 3,2-19,3).

Розширено наукові дані, щодо функціональних, біометричних, біомеханічних особливостей стану зорового аналізатора у дітей з прогресуючою набутою міопією, асоційованою з синдромом сполучнотканинної дисплазії, які полягають у порушенні акомодативної функції в середньому у 3,4 рази ($p < 0,05$), зниженні сили заломлення рогівки в середньому на 4,6 % ($p < 0,05$), корнеального гістерезиса на 7,5 % ($p < 0,05$), збільшенні радіусу кривизни на 5,3 % ($p < 0,05$) та діаметру рогівки на 7,2 % ($p < 0,05$), збільшенні глибини передньої камери ока в середньому на 5,2 % ($p < 0,05$), рогівково-компенсованого внутрішньоочного тиску в середньому на 14 % ($p < 0,05$), сагітальної довжини склоподібного тіла в середньому на 9,2 % ($p < 0,05$) та аксіальної довжини ока в середньому на 4,2 % ($p < 0,05$), зниженні показників середньої товщини шару перипапілярних нервових волокон на 11 % ($p < 0,05$) за рахунок верхнього на 7,0 % ($p < 0,05$), нижнього на 8,5 % ($p < 0,05$), носового сектора на 18,2 % ($p < 0,05$), а також збільшення товщини сітківки в фовеа на 6,7 % ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами з міопією без сполучнотканинної дисплазії.

Вперше визначено кількісні офтальмологічні критерії зорового аналізатора, які дозволяють проводити дискримінацію при набутій міопії між наявністю синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та його відсутністю, якими є: показник заломлюючої сили рогівки $\leq 41,5$ дптр (чутливість 88 %, специфічність 90 %), ($p < 0,05$), глибина передньої камери ока $\geq 3,88$ мм (чутливість

87 %, специфічність 78 %), ($p < 0,05$), діаметр рогівки $\geq 11,85$ мм (чутливість 90 %, специфічність 87 %), ($p < 0,05$).

Вперше математичним моделюванням отримана сукупність предикторів, що визначає виникнення набутої міопії, до яких належать заломлююча сила рогівки $\leq 41,5$ дптр, аксіальна довжина ока $\geq 23,9$ мм при рефракції $\leq +0,5$ дптр, радіус рогівки $\geq 7,88$ мм, діаметр рогівки $\geq 11,85$ мм, запас відносної акомодатії $\leq 1,5$ дптр, ступінь дисплазії $\geq 2,0$, а також наявність спадкового фактору з приводу міопії, ($p < 0,05$).

Вперше математичним моделюванням отримана сукупність предикторів, що визначає прогресування набутої міопії, до яких належать заломлююча сила рогівки $\leq 41,0$ дптр, аксіальна довжина ока $\geq 25,0$ мм, діаметр рогівки $\geq 12,0$ мм, середня товщина шару перипапільярних нервових волокон $\leq 90,0$ мкн, запас відносної акомодатії $\leq 1,0$ дптр, звичайний тонус акомодатії $\geq 0,5$ дптр, гіпермобільність суглобів $\geq 5,0$ балів, маніфестація міопії ≤ 8 років, ($p < 0,05$).

Уточнені наукові знання про зміни метаболізму сполучної тканини при прогресуванні міопії, які полягають у зниженні магнію в середньому у 1,7 рази ($p < 0,05$), кальцію в 1,5 рази ($p < 0,05$) та підвищенні гідроксіпроліну в середньому 3,2 рази ($p < 0,05$) у добовій сечі відносно дітей без офтальмологічної патології; встановлено взаємозв'язки ступеню вираженості метаболічних порушень з показниками зорового аналізатора при прогресуючій набутій міопії: між рівнем магнію, кальцію та заломлюючою силою рогівки ($r = 0,52$, $p < 0,05$; $r = 0,43$, $p < 0,05$ відповідно), середньою товщиною шару перипапільярних нервових волокон ($r = 0,52$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,05$ відповідно), запасом відносної акомодатії ($r = 0,56$, $p < 0,05$; $r = 0,34$, $p < 0,05$ відповідно); зворотні середні кореляційні зв'язки: з діаметром рогівки ($r = -0,56$, $p < 0,05$; $r = -0,41$, $p < 0,05$ відповідно), глибиною передньої камери ($r = -0,48$, $p < 0,05$; $r = -0,38$, $p < 0,05$ відповідно), аксіальною довжиною ока ($r = -0,67$, $p < 0,05$; $r = -0,52$, $p < 0,05$ відповідно), клінічною рефракцією ($r = -0,47$, $p < 0,05$; $r = -0,42$, $p < 0,05$ відповідно). Встановлено прямі середні кореляційні зв'язки між рівнем гідроксіпроліну та діаметром рогівки ($r = 0,61$, $p < 0,05$), глибиною передньої камери ($r = 0,45$, $p < 0,05$), аксіальною довжиною ока ($r = 0,75$, $p < 0,05$), а також з клінічною рефракцією ($r = 0,70$, $p < 0,05$); зворотні середні кореляційні зв'язки між гідроксіпроліном та заломлюючою силою рогівки ($r = -0,51$, $p < 0,05$), а також середньою товщиною шару перипапільярних нервових волокон ($r = -0,68$, $p < 0,05$).

Розширено наукові дані про додаткові біохімічні критерії прогресування міопії, які полягають у зниженні у добовій сечі кількості магнію $\leq 2,9$ ммоль/доб ($p < 0,05$), кальцію $\leq 3,42$ ммоль/доб ($p < 0,05$) та підвищенні гідроксіпроліну - $\geq 139,7$ нг/доб ($p < 0,05$). Взаємозв'язок між зазначеними патогенетичними змінами кореляції: середньої сили між прогресуванням міопії та рівнем магнію ($r = -0,66$; $p < 0,05$), кальцію ($r = -0,38$; $p < 0,05$) та високої сили між прогресуванням міопії та рівнем гідроксіпроліну ($r = +0,71$; $p < 0,05$).

Доповнено наукові уявлення про особливості міопічного рефрактогенезу під впливом різних видів оптичної корекції, які полягають у тому, що неповна оптична корекція сприяє прогресуванню міопії, що підтверджується позитивним кореляційним зв'язком між збільшенням клінічної рефракції та ступенем

гіпокореції в окулярах: $r = +0,58$ ($p < 0,05$), а також середнім негативним кореляційним зв'язком між збільшенням аксіальної довжини ока та ступенем гіпокореції в окулярах: $r = -0,44$ ($p < 0,05$).

Доповнено наукові знання про ефективність оптичної корекції міопії ортокератологічними лінзами як більш дійового засобу, який уповільнює збільшення клінічної рефракції та аксіальної довжини ока, у порівнянні з оптичною корекцією окулярами в середньому у 1,4 рази у 57 % випадків ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику новий метод прогнозування ризику прогресування набутої міопії у дітей шкільного віку (Патент України №122229 від 26.12.2017), який дозволяє розрахувати індивідуальний перебіг міопії з визначенням груп ризику зі сприятливим, не сприятливим та таким, що потребує уваги прогнозом міопічного рефрактогенезу.

Представлені в дисертаційній роботі офтальмологічні критерії наявності дисплазії сполучної тканини (значення показника заломлюючої сили рогівки $\leq 41,5$ дптр, глибини передньої камери ока $\geq 3,88$ мм, діаметра рогівки $\geq 11,85$ мм), а також біохімічні критерії прогресування міопії (кількість магнію $\leq 2,9$ ммоль/доб, кальцію $\leq 3,67$ ммоль/доб, гідроксіпроліну $\geq 139,7$ нг/доб) можуть бути використані офтальмологами для ранньої діагностики перебігу міопічного процесу.

Розроблено алгоритм діагностики та лікування прогресуючої набутої міопії у дітей, який передбачає збір анамнестичних даних, дослідження функціональних, біометричних параметрів зорового аналізатора, призначення повної оптичної корекції міопічної рефракції, а також визначення фенотипічних маркерів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та біохімічних показників метаболізму сполучної тканини (магнію, кальцію, гідроксіпроліну) та застосуванні загальної і місцевої метаболічної терапії, що дозволяє зменшити в 1,7 рази ($p < 0,05$) кількість випадків прогресування захворювання у 78,7 % випадків у порівнянні з контрольною групою.

Впровадження в практику. Результати досліджень впроваджено в лікувально-профілактичну роботу офтальмологічного відділення обласної клінічної дитячої лікарні м. Запоріжжя, медичного центру ТОВ «ВІЗУС» м. Запоріжжя, КНП «Міська лікарня №3» м. Запоріжжя, медичного центру «Визант» м. Бердянськ, офтальмологічного відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні м. Ужгород, медичного центру ТОВ «ОПТИМАЛ-М» м. Вінниця, офтальмологічного відділення обласної клінічної дитячої лікарні м. Вінниця.

Результати досліджень залучено до наукової та педагогічної роботи кафедр офтальмології Запорізького державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Харківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету. Розроблені, затверджені МОЗ України та впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Запорізького державного медичного університету плани та робочі програми тематичних циклів «Сучасні аспекти діагностики та корекції порушень рефракції у дітей», «Особливості корекції аномалій рефракції у сучасному світі», «Діагностика захворювань органа зору на сучасному етапі»,

«Актуальні питання первинної діагностики, профілактики та тактики лікування захворювань органа зору у дітей у професійній діяльності сімейного лікаря в умовах реформування галузі охорони здоров'я» (2018-2019); первинної спеціалізації «Дитяча офтальмологія» (2018); навчально-методичні посібники з грифом ЦМР ЗДМУ (2017), в які включені розроблені автором методи прогнозування розвитку та прогресування набутої міопії. Отримано Нововведення «Спосіб діагностики прогресування міопії».

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Ідея дисертаційного дослідження належить здобувачеві. Спільно з науковим консультантом – завідувачем кафедри офтальмології Запорізького державного медичного університету, доктором медичних наук, професором Н.Г. Завгородньою обрані напрямки та здійснена методологічна побудова дисертаційної роботи. Автором особисто сформульовані концепція, мета та завдання дослідження, наукова і практична новизна отриманих результатів. Здобувач самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз сучасної літератури з досліджуваної теми, визначила і обґрунтувала методи дослідження. Дисертант самостійно провела клініко-діагностичне офтальмологічне обстеження 244 дітей з міопією та 30 здорових дітей, що не мали офтальмологічної патології, які склали контрольну групу. Здобувач також брала безпосередню участь у лікуванні та спостереженні хворих. Особисто автором велася медична документація, сформовано базу даних клінічних результатів. Здобувач самостійно провела статистичний аналіз та узагальнення одержаних результатів, написала всі розділи дисертації. Висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто. Дисертант самостійно підготувала наукові публікації та доповіді на конференціях.

Біохімічні дослідження проведено на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри - д.мед.н. Павлов С. В., завідувач КДЛ УНМЦ «Університетська клініка» д.біол.н. Горбачова С. В.).

У наукових роботах, опублікованих за темою дисертації в співавторстві, здобувачу належить провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів з точки зору їх медичної значущості й можливості використання в практичній роботі.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідалися і обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2014», присвяченої 80-річчю тканинної терапії по методу академіка В.П. Філатова (Одеса, 2013), XIII з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання» (Одеса, 2015), VI науково-практичної конференції дитячих офтальмологів України з міжнародною участю «Медична и медико-педагогічна реабілітація дітей з аномаліями рефракції та захворюванням очорухового апарату» (Львів, 2015), 3-му Всесвітньому конгресі педіатричної офтальмології та страбізм (Барселона, 2015), науково-практичній конференції офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України (Запоріжжя, 2015), науково-практичній конференції

з міжнародною участю «Філатовські читання - 2016», присвяченої 80-річчю від дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова і XIV конгресу офтальмологічного співтовариства країн Причорномор'я (Одеса, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2017» (Одеса, 2017), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017 р.» (Запоріжжя, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Проблемні питання коморбідних станів у дітей та підлітків» (Харків, 2017), XVI з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2018), всеукраїнській науково-практичній конференції офтальмологів, присвяченій 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України (Вінниця, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання -2019» (Одеса, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Шевальовські Читання'19» (Запоріжжя, 2019).

Публікації. Основні положення дисертації викладено в 51 науковій праці, з них 19 статей в журналах і збірниках відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», у тому числі 18 – включених до міжнародних наукометричних баз (з яких 5 статей у базі Scopus, 3 статті у базі Web of Science), 4 статті – у закордонних наукових періодичних виданнях, 26 – у матеріалах з'їздів, міжнародних конгресів, науково-практичних конференцій, отримано 1 Патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 324 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису об'єкту та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 452 найменування (з них 296 кирилицею та 156 латиницею) і займає 48 сторінок, 4 додатків (25 сторінки). Робота ілюстрована 37 таблицями та 49 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Представлено результати проспективного, нерандомізованого, порівняльного, клінічного моноцентрового дослідження 244 дітей (488 очей) з набутою міопією слабкого та середнього ступеня, а також 30 практично здорових дітей (60 очей) у віці від 7 до 15 років. Середній вік обстежених склав $9,6 \pm 0,18$ років. Офтальмологічне дослідження дітей проведено в період з 2013 по 2018 р.р. у медичному центрі ТОВ «ВІЗУС», який є базою кафедри офтальмології Запорізького державного медичного університету (гол. лікар Скрипаченко В.В.). Дизайн роботи погоджено з комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 4 від 18.04.2013 р.)

Усі клінічні обстеження проводилися після підписання інформованої угоди, були неінвазивними та включали: візометрію, визначення резервів абсолютної акомодатії (РАА), запасу відносної акомодатії (ЗВА), звичайного тонусу

акомодації (ЗТА), автокераторефрактометрію, біомікроскопію, оптичну біометрію, ультразвукове дослідження, пахіметрію, визначення внутрішньоочного тиску та біомеханічних показників корнео-склеральної капсули ока на безконтактному пневмотонометрі Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США), офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію сітківки та диска зорового нерва. Критерії включення пацієнтів: вік від 7 до 15 років; клінічно встановлений діагноз міопії; інформована згода батьків (представників) пацієнта на участь в дослідженні; здатність дитини до адекватної співпраці під час обстеження. Критерії виключення пацієнтів: вроджені захворювання органа зору, у т.ч. вроджена міопія; патологія очорухового апарату; гострі та хронічні запальні захворювання органа зору та його придатків; травми ока; катаракта; дегенеративні захворювання органа зору; глаукома; новоутворення органа зору та його придатків; наявність супутніх гострих або хронічних некомпенсованих захворювань, що можуть впливати на результати дослідження; відсутність здатності пацієнта або його батьків (представників) до адекватної співпраці в процесі дослідження.

На першому етапі роботи у 244 дітей з набутою міопією проаналізовано частоту, характер проявів фенотипічних маркерів СНДСТ (астенічна тілобудова, сколіоз, порушення постави, венозна сітка на шкірі, гіпермобільність суглобів, пролапси клапанів серця та інші малі аномалії серця, порушення прикусу, аномалії положення зубів, плоскостопість, довгі пальці, гіпереластичність шкіри, малі аномалії розвитку жовчного міхура) та їх зв'язок з міопічним рефрактогенезом. Фенотипічні маркери СНДСТ, а також його ступінь верифікували за допомогою діагностичних критеріїв Т. Мілковска-Димитрова та А. Каракашова. Гіпермобільність суглобів оцінювали за критеріями Бейтона.

На другому етапі роботи з усіх дітей, що перебували під наглядом, було відібрано 84 дитини (168 очей) з набутою міопією для дослідження функціональних, біометричних, біомеханічних особливостей стану зорового аналізатора, які були розділені на 2 групи: I група 44 пацієнта (88 очей) з міопією та проявами СНДСТ, II група 40 пацієнтів (80 очей) з міопією та без фенотипічних проявів СНДСТ.

Біохімічні дослідження проведено на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри - д.мед.н. Павлов С.В., завідувач КДЛ УНМЦ «Університетська клініка» д. біол. н. Горбачова С.В.). Стан електролітного балансу оцінювали за показниками іонів магнію (Mg^{++}), кальцію (Ca^{++}), натрію (Na^{+}), калію (K^{+}) та хлоридів (Cl^{-}) у добовій сечі 30 дітей з міопією та СНДСТ (I група спостереження), 30 дітей з міопією без СНДСТ (II група спостереження) та 30 здорових дітей, що склали III групу (контрольна). Рівень гідроксипроліну у добовій сечі досліджено у 30 дітей з міопією та СНДСТ, 15 дітей з міопією без СНДСТ та 15 здорових дітей. У I групі спостереження дітей прогресуюча міопія спостерігалася у 21 дитини – ці діти склали підгрупу Ia. Стабільна міопія спостерігалася у 9 дітей, які увійшли в підгрупу Ib. У II групі спостереження прогресуюча міопія відзначалася у 10 дітей (підгрупа II), стабільна у 20 дітей (підгрупа IIб).

Вміст натрію, калію, та хлору визначали прямим потенціометричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі «Prestige 24i» з ISE блоком (Токуо Воєкі, Японія). Концентрацію Mg^{++} та Ca^{++} досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі «Prestige 24i» з використанням діагностичних наборів MG Prestige 24i (кат. № 4-429) та Calcium Arsenazo Prestige 24i (кат. № 4-447) виробництва Cormay (Польща). Дослідження гідроксипроліну проведено на аналізаторі Immuno-Chem-2100 з використанням реагентів для імуноферментного аналізу виробництва фірми «Cloud-Clone Corp.» (USA). Розрахунок концентрації гідроксипроліну проводили за калібрувальною кривою, яку будували використовуючи стандартні розчини з концентрацією від 5000,0 до 61,7 нг/мл.

На третьому етапі роботи проведено прогнозування ймовірності виникнення та прогресування набутої міопії у дітей шкільного віку. Для розробки математичної моделі прогнозу індивідуальної ймовірності виникнення набутої міопії під спостереження протягом 12-24 місяців знаходилося 52 дитини (104 ока) без офтальмологічної патології з гостротою зору 1,0. В подальшому було сформовано 2 групи спостереження. I групу спостереження склали 26 дітей (52 ока), у яких виникла міопія. II групу спостереження склали 26 дітей (52 ока), у яких міопія не розвинулась.

Для розробки математичної моделі прогнозу ймовірності прогресування міопії під спостереженням протягом 12-24 місяців знаходилося 144 дитини (288 очей) віком з міопією слабого ступеня. За даний період спостереження прогресування міопії спостерігалось у 62 дітей (124 ока) – I група спостереження. Стабільна міопія спостерігалась у 82 дітей (164 ока) – II група спостереження.

В наступній частині роботи проведено аналіз впливу апаратного лікування (трансклеральна лазерна стимуляція циліарного тіла, магнітотерапія, тренування акомодациї) та різних видів оптичної корекції міопії (окуляри, ортокератологічні лінзи) на показники зорового аналізатора, а також перебіг міопії. Для оцінки впливу оптичної корекції окулярами на функціональні показники зорового аналізатора розглянуто дані 50 пацієнтів (100 очей) з набутою міопією слабого ступеня. Аналіз даної групи пацієнтів проведено ретроспективно. Вплив на перебіг міопії ортокератологічної оптичної корекції проведено у 50 пацієнтів (100 очей) з міопією слабого ступеня. Результати оцінювали протягом 12 місяців спостереження.

В останній частині роботи на підставі отриманих даних проведено оцінку ефективності загальної та місцевої метаболічної терапії у 30 дітей з набутою міопією. Для загальної фармакотерапії пацієнтам з набутою міопією протягом 1,5-2 місяці призначалися комплекс коферментів та амінокислот, що містить кобамід (дибенкосид, кофермент B_{12}) – 1,0 мг, кокарбоксілазу (хлорид) (кофермент B_1) – 50 мг, піридоксал-5-фосфат (кофермент B_6) – 50 мг, карнітин (хлорид) – 100 мг, лізин гідрохлорид – 50 мг («Кардонат») по 1 капсулі 2 рази на день; магнія лактат дигідрат – 470,0 мг, піридоксин гідрохлорид – 5,0 мг («Магній B_6 ») у дозі 10-30 мг/кг маси тіла на добу; при необхідності – кальція карбонат 500 мг та 200 МО холекальциферолу («Кальцій D_3 ») у дозі 1 таблетка на добу для розсмоктування. Для місцевої терапії застосовувався комплекс амінокислот (L- пролін, L- лізин, L-

гліцин, L-лейцитин) та ліпоєвої кислоти у вигляді очних крапель («Тіоретин А») по 1 краплі 2 рази на день в обидва ока.

Статистичне та графічне опрацювання матеріалів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використовувалися комп'ютерні пакети програм Microsoft Office Excel 2010, «STATISTICA 6.0» (StatSoftInc., Ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Дані описової статистики надано у вигляді середнього арифметичного та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$) або стандартного відхилення ($M \pm Sd$) для показників, що мали нормальний розподіл та медіани з міжквартильним розмахом – $Me (Q25; Q75)$ для параметрів із розподілом, що відрізняється від нормального. Для оцінки якісних ознак були розраховані частота їхньої появи (%) і стандартна помилка ($m \%$). При порівнянні двох груп пацієнтів, залежно від типу розподілу показників, які аналізувалися, використовували t-критерій Стьюдента або U-критерій Мана-Уїтні. Для порівняння трьох і більше незалежних груп по одній кількісній або порядковій ознаці застосовували непараметричний ранговий критерій Краскела-Уоліса. Для підтвердження залежності між досліджуваними факторами використовувався коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). Для побудови прогностичних моделей ймовірності розвитку та прогресування набуті міопії був використаний метод логістичної регресії. З використанням ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic curve analysis) проводилася оптимізація порогу прийняття/відкидання багатофакторних математичних моделей, визначення критичних значень кількісних показників (cut-off value), чутливості та специфічності, площі під ROC- кривою. Для оцінки вірогідності швидкості прогресування міопічного рефрактогенезу в кожному окремому випадку застосовувався метод нормування інтенсивних показників Е.Н. Шигана, який ґрунтується на імовірнісному методі Байеса з визначенням прогностичних коефіцієнтів (ПК).

Результати дослідження та їх обговорення. Перший етап роботи передбачив визначення фенотипічних маркерів сполучнотканинної дисплазії у дітей з міопією та їх вплив на міопічний рефрактогенез. Фенотипічні маркери наявності СНДСТ визначено у $55,2 \pm 3,2 \%$ випадків серед дітей з міопією. Прогресуючий перебіг міопії спостерігався у 3 рази частіше серед дітей з наявністю СНДСТ: $67,7 \pm 8,4 \%$ проти $22,5 \pm 3,2 \%$ ($p < 0,05$). Оцінка впливу фенотипічних ознак СНДСТ на прогресування міопії показала, що у дітей 7-11 років основними факторами ризику визначалися ступінь дисплазії (ВШ = 7,5; 95 % ДІ = 3,1-9,8, $p < 0,05$), гіпермобільність суглобів (ВШ 5,5; 95 % ДІ = 2,1-9,7, $p < 0,05$), астенічний тип статури (ВШ = 4,9; 95% ДІ = 2,1-11,8, $p < 0,05$), венозна сітка на шкірі (ВШ 4,8; 95% ДІ = 2,9-20,7, $p < 0,05$), плоскостопість (ВШ = 4,1; 95% ДІ = 1,7-9,5, $p < 0,05$). Серед факторів ризику прогресування міопії у дітей 12-15 років найбільшу інформативність мали наявність у дитини середнього або важкого ступеня сполучнотканинної дисплазії (ВШ = 7,9; 95 % ДІ = 3,2-19,3, $p < 0,05$), гіпермобільності суглобів (ВШ = 7,1; 95% ДІ = 2,7-13,6, $p < 0,05$), а також

астенічного типу статури (ВШ = 7,1; 95 % ДІ = 3,2-15,7), пролапсів клапанів серця та інших малих аномалій серця (ВШ = 6,9; 95 % ДІ = 3,1 -15,3, $p < 0,05$), порушення постави, сколіозу (ВШ = 5,6 ; 95 % ДІ = 2,5-12,4, $p < 0,05$) і гіпереластичності шкіри (ВШ = 5,3; 95 % ДІ = 2,3-12,5, $p < 0,05$).

На другому етапі роботи проведено оцінку стану функціональних, біометричних, біомеханічних показників зорового аналізатора у дітей з міопією та СНДСТ. У дітей з міопією та сполучнотканинною дисплазією з боку зорового аналізатору спостерігалось порушення акомодативної функції в середньому у 3,4 рази ($p < 0,05$), зниження сили заломлення рогівки (Ме 41,25 (40,62-41,75) дптр)) в середньому на 4,6 % ($p < 0,05$), корнеального гістерезиса (Ме 11,2 (10,6; 11,7) мм рт.ст.) на 7,5 % ($p < 0,05$), збільшення радіусу кривизни рогівки (РР) (Ме 8,13 (7,98-8,32) мм)) на 5,3 % ($p < 0,05$) та діаметру рогівки (ДР) (Ме 12,5 (12,1-12,7) мм)) на 7,2 % ($p < 0,05$), збільшення глибини передньої камери ока (ГПК) (Ме 3,81 (3,7-4,1) мм)) в середньому на 5,2 % ($p < 0,05$), збільшення рогівково-компенсованого внутрішньоочного тиску (Ме 17,8 (16,6-18,7) мм рт.ст.) в середньому на 14 % ($p < 0,05$), сагітальної довжини склоподібного тіла (Ме 17,6 (17,3-18,0) мм)) в середньому на 9,2 % ($p < 0,05$) та аксіальної довжини ока (Ме 24,97 (24,4-25,4) мм)) в середньому на 4,2 % ($p < 0,05$), зниження показників середньої товщини шару перипапільярних нервових волокон (ТШПНВ) (Ме 88,0 (86,0-95,0) мкн)) на 11 % ($p < 0,05$) за рахунок верхнього (Ме 113,5 (103,0-123,5) мкн)) на 7,0 % ($p < 0,05$), нижнього (Ме 113,5 (104,5-121,0) мкн)) на 8,5 % ($p < 0,05$), носового сектора (Ме 65,0 (59,0-72,0) мкн)) на 18,2 % ($p < 0,05$), а також збільшення товщини сітківки в фовеа (Ме 261,5 (246,0-267,5) мкн)) на 6,7 % ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами з міопією без сполучнотканинної дисплазії.

Встановлено кореляційний зв'язок функціональних, біометричних, біомеханічних змін зорового аналізатора при набутій міопії з проявами сполучнотканинної дисплазії, а саме з показниками ЗВА ($r = 0,83$, $p < 0,05$), РАА ($r = 0,61$, $p < 0,05$), ЗТА ($r = -0,64$, $p < 0,05$), заломлюючою силою рогівки ($r = 0,71$, $p < 0,05$), радіусом рогівки ($r = -0,71$, $p < 0,05$), діаметром рогівки ($r = -0,77$, $p < 0,05$), глибиною передньої камери ($r = -0,62$, $p < 0,05$), корнеальним гістерезисом ($r = 0,45$, $p < 0,05$), аксіальною довжиною ока ($r = -0,60$, $p < 0,05$), середньою ТШПНВ ($r = 0,40$, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що наявність СНДСТ, а також його ступінь чинять вплив на формування біометричних, біомеханічних кореляцій органа зору.

З метою визначення, які біометричні, біомеханічні показники зорового аналізатора та при яких значеннях важливі в діагностиці наявності сполучнотканинної дисплазії, а також для зручності практичного використання, було проведено дискримінантний аналіз.

Визначено, що головними перемінними, які дозволяють проводити дискримінацію при набутій міопії між наявністю СНДСТ та його відсутністю є показник заломлюючої сили рогівки $\leq 41,5$ дптр (AUC ROC= 0,92, Se 88 %, Sp 90 %), глибина передньої камери ока $\geq 3,88$ мм (AUC ROC= 0,82, Se 87 %, Sp 78 %), діаметр рогівки $\geq 11,85$ мм (AUC ROC= 0,97, Se 90 %, Sp 87 %), ($p < 0,0001$ у всіх випадках).

Наступним етапом роботи було дослідження біохімічних показників метаболізму сполучної тканини у дітей з набутою міопією в залежності від перебігу міопічного рефрактогенезу, яке проводили за показниками електролітів Mg^{++} , Ca^{++} , K^{+} , Na^{+} , Cl^{-} та гідроксіпроліну у добовій сечі. З цією метою пацієнти двох груп були розподілені на підгрупи в залежності від прогресуючого або стабільного перебігу міопії. Серед пацієнтів I групи з міопією та СНДСТ підгрупу Ia з прогресуючим перебігом склала 21 дитина ($35,0 \pm 6,2$ %), підгрупу Ib з стабільним перебігом міопії – 9 дітей ($15,0 \pm 4,6$ %). Серед пацієнтів II групи з міопією без СНДСТ в підгрупу IIa з прогресуючим перебігом увійшло 10 дітей ($16,7 \pm 4,8$ %), в підгрупу IIб з стабільним перебігом – 20 дітей ($33,3 \pm 6,1$ %).

Перебіг міопії не відображався на показниках калію, натрію, хлору ($p > 0,05$), тому подальший аналіз біохімічних показників проведено за даними Mg^{++} , Ca^{++} та гідроксіпроліну (табл.1).

Таблиця 1

Кількісний склад електролітів та гідроксіпроліну у добовій сечі в залежності від перебігу міопії Me (Q25;Q75)

Показник	I група (міопія з СНДСТ)		II група (міопія без СНДСТ)		III група (контрольна)
	підгрупи				
	Ia прогресуюча	Iб стабільна	IIa прогресуюча	IIб стабільна	
Магній, ммоль/ доб	1,97 ^{#•} (1,72;2,23) n=21	2,71 ^{°•} (2,49;2,84) n=9	3,78 [*] (3,75;4,80) n=10	4,81 (4,55;5,10) n=20	4,62 (4,25;5,07) n=30
Кальцій, ммоль/ доб	2,92 ^{#•} (2,56;3,49) n=21	2,95 ^{°•} (2,60;3,67) n=9	4,72 (4,64;5,80) n=10	5,25 (4,81;5,81) n=20	5,65 (5,10;6,07) n=30
Гідроксі- пролін, нг/доб	206,4 ^{#•} (191,2;229,8) n=21	131,9 ^{°•} (114,6;148,6) n=9	81,8 [*] (73,4;84,3) n=5	58,2 (31,3;64,4) n=10	42,3 (38,3;49,7) n=15

Примітка. 1. * – $p < 0,05$ – статистичні розбіжності між показниками прогресуючої та стабільної міопії всередині груп; # – $p < 0,05$ – статистичні розбіжності між показниками прогресуючої міопії I та II груп; ° – $p < 0,05$ – статистичні розбіжності між показниками стабільної міопії I та II груп; • – $p < 0,05$ – статистичні розбіжності з показниками контрольної групи

Визначено зниження показника магнію у добовій сечі (в середньому в 2,3 рази, $p < 0,05$) у дітей з прогресуючою та (в середньому в 1,7 рази, $p < 0,05$) стабільною міопією, асоційованою з СНДСТ, а також у дітей з прогресуючою міопією без сполучнотканинної дисплазії (в середньому у 1,2 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою. Статистично значуще зниження рівня Ca^{++} в (в середньому в 1,5 рази, $p < 0,05$) відзначається лише при прогресуючій та стабільній міопії у дітей з СНДСТ. У дітей з міопією без СНДСТ як з прогресуючим так і з стабільним перебігом цей показник не мав статистично значущих відмінностей від

контрольної групи ($p > 0,05$). Збільшення рівня гідроксіпроліну у добовій сечі відзначається у дітей з прогресуючим перебігом міопії незалежно від наявності СНДСТ, хоча і в різній мірі. Так, у дітей з прогресуючою міопією та СНДСТ рівень гідроксіпроліну в середньому у 4,8 рази перевищував показники дітей контрольної групи ($p < 0,05$); у дітей з стабільною міопією, асоційованою з СНДСТ, рівень гідроксіпроліну був збільшений в середньому у 3,2 рази відносно контрольної групи ($p < 0,05$). В той же час у дітей з прогресуючою міопією без СНДСТ підвищення гідроксіпроліну відбувалося в середньому у 1,9 рази у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Кореляційним зв'язком встановлено, що прогресування міопії супроводжується, в першу чергу, зменшенням у добовій сечі електролітів магнію, про що свідчить достовірний зворотній зв'язок середнього ступеня: $r = -0,66$ ($p < 0,05$). Декілька нижчим виявився зворотній помірний кореляційний зв'язок між рівнем кальцію у добовій сечі та прогресуванням міопії: $r = -0,38$ ($p < 0,05$). При цьому підвищення рівня гідроксіпроліну супроводжується прогресуванням міопічного процесу, на що вказує високий позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками: $r = +0,71$, ($p < 0,05$). Такі результати свідчать, що визначення кількості Mg^{++} , Ca^{++} та гідроксіпроліну у добовій сечі дітей з набутою міопією незалежно від наявності СНДСТ є додатковими біохімічними критеріями прогресування міопії.

Оптимальне значення порогу відсікання, що забезпечує максимальні значення чутливості і специфічності, для показника Mg^{++} у добовій сечі у дітей з прогресуючою міопією, складає $\leq 2,9$ ммоль/доб (AUC ROC = 0,88, Se 82 %, Sp 75 %); для показника Ca^{++} : $\leq 3,67$ ммоль/доб (AUC ROC = 0,94, Se 93 %, Sp 81 %); для показника гідроксіпроліну: $\geq 139,7$ нг/доб (AUC ROC = 0,90, Se 77 %, Sp 84 %), ($p < 0,0001$ у всіх випадках).

Враховуючи високу чутливість таких показників метаболізму як магній та гідроксіпролін до наявності СНДСТ, а також до прогресування набутої міопії, було проведено кореляційний аналіз цих біомаркерів з деякими біометричними та функціональними показниками зорового аналізатора. Так, прямі середні кореляційні зв'язки отримано між рівнем магнію, кальцію та заломлюючою силою рогівки ($r = 0,52$, $p < 0,05$; $r = 0,43$, $p < 0,05$ відповідно), середньою ТШПНВ ($r = 0,52$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,05$ відповідно), ЗВА ($r = 0,56$, $p < 0,05$; $r = 0,34$, $p < 0,05$ відповідно); зворотні середні кореляційні зв'язки: з ДР ($r = -0,56$, $p < 0,05$; $r = -0,41$, $p < 0,05$ відповідно), ГПК ($r = -0,48$, $p < 0,05$; $r = -0,38$, $p < 0,05$ відповідно), аксіальною довжиною ока ($r = -0,67$, $p < 0,05$; $r = -0,52$, $p < 0,05$ відповідно), клінічною рефракцією ($r = -0,47$, $p < 0,05$; $r = -0,42$, $p < 0,05$ відповідно). Прямі середні кореляційні зв'язки отримано між рівнем гідроксіпроліну та ДР ($r = 0,61$, $p < 0,05$), ГПК ($r = 0,45$, $p < 0,05$), аксіальною довжиною ока ($r = 0,75$, $p < 0,05$), а також з клінічною рефракцією ($r = 0,70$, $p < 0,05$). Середнім виявився зворотній кореляційний зв'язок між гідроксіпроліном та заломлюючою силою рогівки ($r = -0,51$, $p < 0,05$), а також середньою ТШПНВ ($r = -0,68$, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що прогресування міопії у дітей в значній мірі обумовлюється дефіцитом магнію, кальцію та супроводжується збільшеним рівнем гідроксіпроліну, який характеризує посилення

катаболічних процесів. Такі біохімічні зміни притаманні очам з певними біометричними кореляціями та можуть суттєво вплинути на біомеханічні властивості сполучнотканинної оболонки – склери, а також на функціональні зміни показників акомодатції (РАА, ЗВА).

Для виявлення закономірностей виникнення набутої міопії у дітей проведено аналіз рангової кореляції взаємодії біометричних, біомеханічних показників зорового аналізатора та ознак сполучнотканинної дисплазії, яким виявлено статистично значущі високі та середні кореляційні зв'язки між ступенем СНДСТ та станом зорового аналізатора дітей, у яких виникла міопія: заломлюючою силою рогівки ($r = -0,68, p < 0,05$), аксіальною довжиною ока ($r = 0,58, p < 0,05$), РР ($r = 0,71, p < 0,05$), ДР ($r = 0,77, p < 0,05$), ТШПНВ ($r = -0,42, p < 0,05$), ЗВА ($r = -0,79, p < 0,05$).

Факторним аналізом визначено три головні фактори, які впливають на виникнення набутої міопії, а саме: «анатомо-конституціональний» (49,8 % загальної дисперсії), «спадковий» (7,6 % загальної дисперсії) та «морфометричний» (7,1 % загальної дисперсії). Основними перемінними, що характеризують «анатомо-конституціональний» фактор є заломлююча сила рогівки з факторним навантаженням (-0,882), аксіальна довжина ока (-0,765), радіус кривизни рогівки (0,748), діаметр рогівки (0,827), ЗВА (-0,721) та показник ступеня дисплазії (0,810), ($p < 0,05$ у всіх випадках). «Спадковий» фактор визначається перемінною спадковості захворювання з факторним навантаженням (0,817), ($p < 0,05$). «Морфометричний» фактор визначається показником середньої ТШПНВ сітківки з факторним навантаженням (-0,855), ($p < 0,05$).

Основними чинниками виникнення набутої міопії виступали 7 факторних ознак: заломлююча сила рогівки $\leq 41,5$ дптр (AUC ROC = 0,77, чутливість 89 %, специфічність 87 %), аксіальна довжина ока $\geq 23,9$ мм при рефракції $\leq +0,5$ дптр (AUC ROC = 0,86, чутливість 78 %, специфічність 76 %), РР $\geq 7,88$ мм (AUC ROC = 0,92, чутливість 85 %, специфічність 87 %), ДР $\geq 11,85$ мм (AUC ROC = 0,92, чутливість 89 %, специфічність 87 %), ЗВА $\leq 1,5$ дптр (AUC ROC = 0,78, чутливість 77 %, специфічність 77 %), ступінь дисплазії $\geq 2,0$ (AUC ROC = 0,83, чутливість 82 %, специфічність 88 %) ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Для побудови прогностичних моделей ймовірності виникнення набутої міопії та ймовірності прогресування набутої міопії був використаний метод логістичної регресії з застосуванням рівняння бінарної логістичної регресії (Леонов В. П., 2004): $p = 1 / (1 + \exp(-z))$, де

p – ймовірність того, що відбудеться подія, яка прогнозується;

\exp – основа натуральних логарифмів 2,71...;

z – стандартне рівняння лінійної регресії: $z = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_n \cdot x_n$;

x_1, \dots, x_n – незалежні змінні, a_0, \dots, a_n – коефіцієнти регресії.

Рівняння логістичної регресії моделі прогнозу ймовірності виникнення набутої міопії у дітей мало вид:

$p = 1 / (1 + \exp(-(64,419 + 0,171 \cdot X_1 + 1,73 \cdot X_2 - 2,012 \cdot X_3 - 8,055 \cdot X_4 - 1,727 \cdot X_5 + 2,511 \cdot X_6 + 2,273 \cdot X_7)))$, де: X_1 – заломлююча сила рогівки (дптр), X_2 – аксіальна довжина ока (мм), X_3 – РР (мм), X_4 – ДР (мм), X_5 – ЗВА (дптр), X_6 – ступінь

дисплазії (1 - легка, 2 - середня, 3 - важка), X7 – спадковість захворювання (1 – відсутність ознаки / 2 – наявність ознаки).

При значенні «р» $\geq 0,5$ даний випадок слід віднести до ймовірності виникнення події.

Графічно математична модель прогнозування ймовірності виникнення міопії у дітей представлено на рисунку 1.

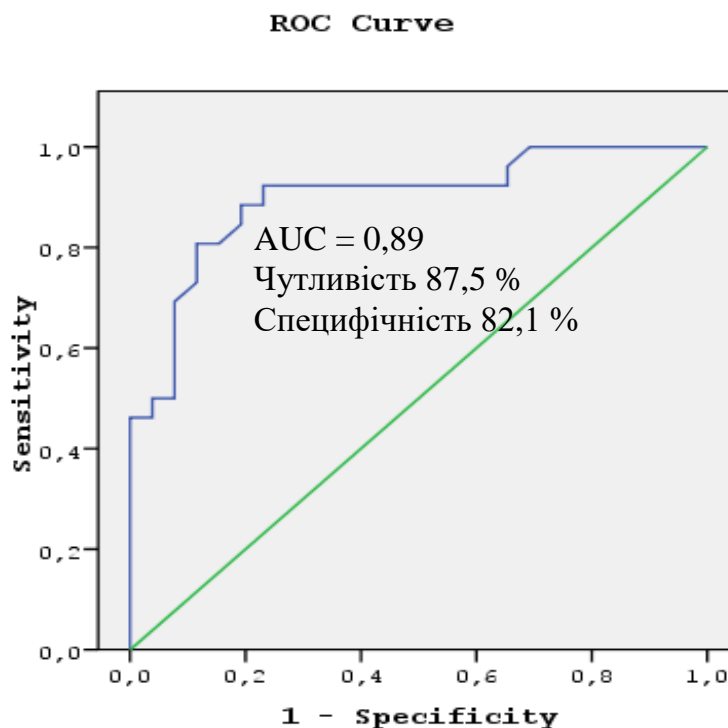


Рис. 1. ROC- крива математичної моделі прогнозування ймовірності виникнення міопії у дітей

Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і склала 84,6 %. Ймовірність вірного позитивного результату при використанні даної моделі становила 80,8%, а ймовірність вірного негативного результату - 88,5 %. Проведена оцінка якості моделі за допомогою ROC- аналізу показала наступне. Площа під ROC-кривою (AUC), яка відображає рівняння логістичної регресії, дорівнює 0,89 (95 % ДІ 0,81-0,98), ($p < 0,0001$), що характеризує хорошу якість проведеної класифікації ознак. Чутливість математичної моделі складає 87,5%, а специфічність - 82,1%, ($p < 0,0001$).

Для виявлення закономірностей прогресування набутої міопії у дітей таким же чином було проведено аналіз рангової кореляції взаємодії біометричних, біомеханічних показників зорового аналізатора та ознак сполучнотканинної дисплазії, яким визначено статистично значущі кореляційні зв'язки між проявами сполучнотканинної дисплазії, насамперед гіпермобільність суглобів, та біометричними показниками ока у дітей з прогресуванням набутої міопії, а саме з заломлюючою силою рогівки ($r = -0,52$, $p < 0,05$), аксіальною довжиною ока ($r = 0,41$, $p < 0,05$), діаметром рогівки ($r = 0,52$, $p < 0,05$) та запасом відносної акомодатії ($r = -0,58$, $p < 0,05$).

З'ясовано, що рання маніфестація міопії (≤ 8 років) пов'язана зі спадковістю захворювання ($r=-0,37$, $p<0,05$), супроводжується зниженням запасів відносної акомодатції ($r= 0,66$, $p<0,05$), підвищеним звичайним тонусом акомодатції ($r= -0,47$, $p<0,05$), зниженням ТШПНВ ($r= 0,38$, $p<0,05$) та спостерігається у дітей з ознаками гіпермобільності суглобів ($r= -0,61$, $p<0,05$).

Факторним аналізом визначено три головні фактори, що впливають на прогресування міопії, якими є: «анатомо-конституціональний» (складає 44,6 % загальної дисперсії), «акомодатційно-спадковий» (9,9 % загальної дисперсії) та «морфометричний» (7,1 % загальної дисперсії).

Основними перемінними, що характеризують «анатомо-конституціональний» фактор є аксіальна довжина ока (факторне навантаження складо 0,810, $p<0,05$), заломлююча сила рогівки (факторне навантаження: -0,757, $p<,05$), діаметр рогівки (факторне навантаження: 0,769, $p<,05$), гіпермобільність суглобів (факторне навантаження: 0,754, $p<0,05$).

«Акомодатційно-спадковий» фактор позначається показниками запасу відносної акомодатції (факторне навантаження: -0,742, $p<0,05$), звичного тону акомодатції, спадковістю захворювання (факторне навантаження: 0,707, $p<0,05$) та маніфестацією міопії (факторне навантаження: 0,700, $p<0,05$).

«Морфометричний» фактор визначається показником середньої ТШПНВ сітківки з факторним навантаженням: -0,831($p<0,05$).

Отже, основними чинниками, що впливають на прогресування набутої міопії виступали 8 факторних ознак: заломлююча сила рогівки $\leq 41,0$ дптр (AUC ROC = 0,72, чутливість 72 %, специфічність 87 %), аксіальна довжина ока $\geq 25,0$ мм (AUC ROC = 0,77, чутливість 72 %, специфічність 83 %), діаметр рогівки $\geq 12,0$ мм (AUC ROC = 0,78, чутливість 85 %, специфічність 70 %), середня ТШПНВ $\leq 90,0$ мкн (AUC ROC = 0,72, чутливість 72 %, специфічність 70 %), запас відносної акомодатції $\leq 1,0$ дптр (AUC ROC = 0,78, чутливість 65 %, специфічність 77 %), звичайний тонус акомодатції $\geq 0,5$ дптр (AUC ROC = 0,78, чутливість 65 %, специфічність 92 %), ГМС $\geq 5,0$ балів (AUC ROC = 0,80, чутливість 73 %, специфічність 95 %), маніфестація міопії ≤ 8 років (AUC ROC = 0,72, чутливість 68 %, специфічність 87 %), ($p<0,05$ у всіх випадках).

Рівняння логістичної регресії ймовірності прогресування набутої міопії мало наступний вигляд:

$$p = 1 / 1 + \exp(-(-152,179 + 2,066*X1 + 0,855*X2 + 0,073*X3 + 5,33*X4 - 0,825*X5 + 2,973*X6 + 0,2*X7 + 0,312*X8 - 3,646*X9)),$$

де: X1 – заломлююча сила рогівки (дптр), X2 – аксіальна довжина ока (мм), X3 – діаметр рогівки (мм), X4 – середня ТШПНВ (мкн), X5 – ЗВА (дптр), X6 – ЗТА (дптр), X7 – гіпермобільність суглобів (у балах), X8 – маніфестація міопії (у роках).

При значенні «р» $\geq 0,5$ даний випадок слід віднести до ймовірності прогресування набутої міопії.

Класифікаційна здатність моделі за даними навчальної вибірки складала 89 %. Ймовірність вірного позитивного результату становила 91,1 %, а ймовірність вірного негативного результату - 89,9 %. Площа під ROC-кривою (AUC), дорівнює

0,967 (95% ДІ 0,95-0,98), Se 86,2 %, Sp 93 % ($p < 0,0001$), що характеризує високу якість проведеної класифікації ознак.

Графічно математична модель прогнозування ймовірності прогресування міопії у дітей представлено на рисунку 2.

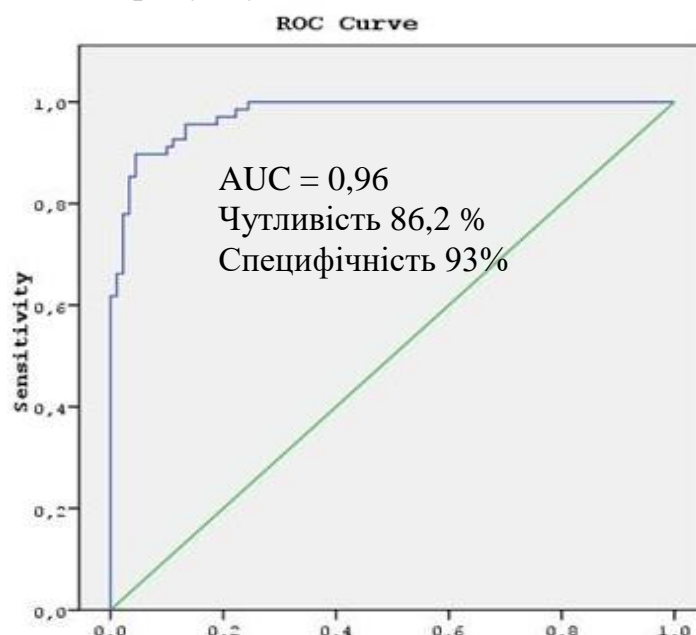


Рис. 2. ROC- крива математичної моделі прогнозування ймовірності прогресування міопії у дітей

Отримані дані аналізу виникнення та прогресування набутої міопії у дітей свідчать, що перебіг міопічного рефрактогенезу визначається цілим комплексом чинників: біометричні, біомеханічні параметри ока, стан акомодациї, спадковість, маніфестація захворювання, що знаходяться в тісному взаємозв'язку з проявами сполучнотканинної дисплазії.

В подальшому нас цікавила вірогідність швидкості прогресування міопічного рефрактогенезу в кожному окремому випадку. З цією метою у 62 дітей (124 ока) було визначено критерії швидкості прогресування міопії в кожному окремому випадку та складено прогностичну таблицю, в яку з відібраних 22 критеріїв ввійшли анамnestичні дані, показники офтальмологічного огляду, фенотипічні маркери СНДСТ.

Ґрунтуючись на даних, наведених у прогностичній таблиці, було визначено можливий діапазон значень прогресування набутої міопії у дітей за комплексом взятих чинників.

Для розрахунку початкового значення ризику прогресування міопії визначали суму мінімальних прогностичних коефіцієнтів (ПК):

$\Sigma \text{ПК}_{\min} = 1,18 + 1,24 + 1,29 + 1,25 + 1,30 + 1,31 + 1,31 + 1,28 + 1,21 + 1,17 + 1,12 + 1,16 + 1,67 + 1,62 + 1,78 + 1,60 + 1,64 + 1,46 + 1,49 + 1,63 + 1,44 + 1,52 = 30,67$.

Аналогічним чином знаходили суму максимальних значень ПК за кожним чинником:

$\Sigma \text{ПК}_{\max} = 2,67 + 4,34 + 7,51 + 4,60 + 7,94 + 9,31 + 9,82 + 6,22 + 3,29 + 2,48 + 1,87 + 2,2 + 7 + 4,66 + 4,21 + 5,97 + 4,03 + 4,37 + 2,95 + 3,11 + 4,30 + 2,84 + 3,32 = 102,08$.

Таким чином було виділено діапазон ризику прогресування міопії у дітей шкільного віку, який знаходиться в межах 30,67-102,08 значень прогностичного коефіцієнту. Тобто, чим вище значення суми прогностичних коефіцієнтів, тим вірогідніше, що у дитини прогнозується прогресування міопії. Для визначення граничних значень індивідуальних підсумкових прогностичних коефіцієнтів та груп ризику швидкості прогресування, визначений діапазон було розділено на 3 рівні інтервали. При сумі прогностичних коефіцієнтів 30,67-54,47 існує слабка вірогідність прогресування міопії, 54,48-78,27 – середня, 78,28-102,08 – висока вірогідність прогресування міопії у дитини. Виходячи з цих даних, пацієнтів можливо розділити на 3 групи відносно ризику індивідуальної швидкості подальшого розвитку міопічного рефрактогенезу: групу із сприятливим прогнозом, групу, що потребує уваги та групу з несприятливим прогнозом (табл.2).

Таблиця 2

Прогностична таблиця для комплексної оцінки швидкості прогресування набутої міопії у дітей шкільного віку

№	Фактори ризику	Прогностичний коефіцієнт	
		min	max
1	Спадковість	1,18	2,67
2	Маніфестація <8 років	1,24	4,34
3	Показник ЗТА $\geq 0,5$ дптр	1,29	7,51
4	РАА <1,5дптр	1,25	4,60
5	ЗВА <1,0дптр	1,30	7,94
6	Діаметр рогівки ≥ 12 мм	1,31	9,31
7	Аксіальна довжина ока $\geq 25,0$ мм	1,31	9,82
8	Глибина передньої камери $\geq 4,0$	1,28	6,22
9	Корнеальний гістерезис $\leq 11,0$	1,21	3,29
10	Радіус кривизни рогівки $\geq 8,0$ мм	1,17	2,48
11	Заломлююча сила рогівки $\leq 41,5$ дптр	1,16	2,27
12	Товщина шару перипапілярних нервових волокон < 90мкм	1,12	1,87
13	Астенічна тілобудова	1,67	4,66
14	Сколіоз, порушення постави	1,62	4,21
15	Венозна сітка	1,78	5,97
16	Пролапси клапанів серця та інші малі аномалії серця	1,60	4,03
17	Аномалії положення зубів, порушення прикусу	1,64	4,37
18	Гіпермобільність суглобів	1,46	2,95
19	Плоскостопість	1,49	3,11
20	Довгі пальці	1,63	4,30
21	Гіпереластичність шкіри	1,44	2,84
22	Малі аномалії розвитку жовчного міхура	1,52	3,32

Внаслідок аналізу отриманих даних та наявної сучасної інформації стосовно сукупностей предикторів можливо доповнити ланки патогенезу набутої міопії, які

слід розглядати як поєднання багатьох чинників. Функціональні, біометричні, біомеханічні параметри ока, їх взаємовідношення відіграє одну з провідних ролей у ранній маніфестації та подальшому прогресуванні міопії, яка в свою чергу пов'язана з спадковістю захворювання. Певний фенотип (дисплазія) також впливає на ранню маніфестацію міопії та обумовлює біохімічні зміни метаболізму сполучної тканини (зменшення кількості електролітів магнію, кальцію, збільшення гідроксіпроліну), що призводить до прогресування захворювання (рис.3).

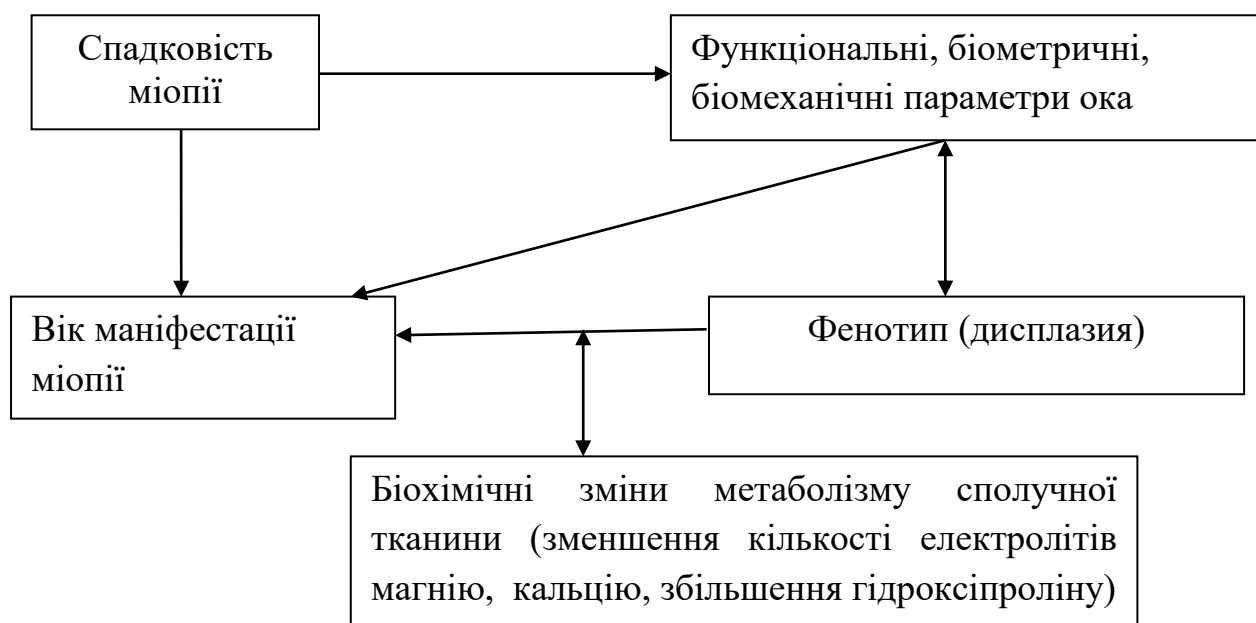


Рис. 3. Схема виникнення та прогресування набутої міопії

Наступним етапом роботи було визначення впливу апаратного лікування та різних засобів оптичної корекції міопії на функціональні, біометричні, біомеханічні показники зорового аналізатора. При проведенні апаратного лікування спостерігається позитивний вплив на показники акомодативної функції ока: збільшення РАА в середньому у 1,6 рази ($p < 0,05$), ЗВА в середньому у 1,3 рази ($p < 0,05$), зниження ЗТА в середньому у 1,4 рази ($p < 0,05$), однак ці результати не є стабільними, що потребує повторних курсів лікування; збільшення клінічної рефракції та аксіальної довжини ока у пацієнтів, що отримували апаратне лікування складає 0,47 дптр та 0,35 мм відповідно ($p < 0,05$), на відміну від дітей, які не проходили курси апаратного лікування: збільшення цих показників відбувається на 0,77 дптр та 1,05 мм відповідно ($p < 0,05$). У дітей, які використовували окуляри з повною корекцією міопії спостерігалось підвищення РАА в 1,8 рази ($p < 0,05$), ЗВА в 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з дітьми, що використовували окуляри з гіпокорекцією міопії. При використанні окулярів з повною корекцією міопії збільшення клінічної рефракції відбувається в середньому на 0,46 дптр, аксіальної довжини ока на 0,41 мм у порівнянні з дітьми, що використовували окуляри з гіпокорекцією міопії, у яких підвищення цих показників відбувається в середньому на 0,77 дптр та 0,67 мм відповідно протягом року спостереження ($p < 0,05$). При прогресуючому перебігу міопії застосування повної оптичної корекції окулярами

не впливає позитивно на акомодативну функцію ока; збільшення клінічної рефракції та аксіальної довжини ока становить в середньому 0,88 дптр та 0,52 мм на відміну від пацієнтів з стабільною міопією, у яких збільшення цих показників відбувається в середньому на 0,35 дптр та 0,25 мм відповідно ($p < 0,05$).

Виявлено, що недостатня корекція аметропії в призначених окулярах супроводжується статистично значущим зниженням резервів абсолютної акомодатії та запасу відносної акомодатії в 1,3 рази, характеризується збільшенням у 1,5 рази звичайного тону акомодатії, клінічної рефракції та аксіальної довжини ока в середньому у 1,6 рази відносно групи дітей з повною оптичною корекцією міопії, ($p < 0,05$). Встановлений кореляційний взаємозв'язок між повнотою оптичної корекції та прогресуванням міопії, а саме між збільшенням клінічної рефракції та ступенем гіпокорекції в окулярах: $r = +0,58$ ($p < 0,05$), між збільшенням аксіальної довжини ока та ступенем гіпокорекції в окулярах: $r = -0,44$ ($p < 0,05$), вказує на негативний вплив на міопічний рефрактогенез гіпокорекції рефракції та робить її одним з факторів, що сприяє прогресуючому перебігу захворювання. Визначено, що при стабільному перебігу міопії застосування ортокератологічної оптичної корекції сприяє збільшенню РАА в середньому у 2,4 рази та ЗВА в середньому у 2 рази; збільшення клінічної рефракції та аксіальної довжини ока складає в середньому 0,16 дптр та 0,15 мм у порівнянні з пацієнтами з прогресуючим перебігом міопії, у яких підвищення цих показників в середньому становить 0,43 дптр та 0,34 мм ($p < 0,05$) ($p < 0,05$). Визначено, що ортокератологічна оптична корекція міопії сприяє збільшенню РАА в середньому у 2,4 раз ($p < 0,05$) та ЗВА в середньому у 2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з оптичною корекцією окулярами ($p < 0,05$). Уповільнення збільшення клінічної рефракції та аксіальної довжини ока відбувається у 57 % випадків ($p < 0,05$). Як показали результати проведених досліджень, причиною триваючого прогресування міопії, навіть при використанні ортокератологічної корекції, є біохімічні порушення метаболізму сполучної тканини, які проявляються зменшенням кількості електролітів магнію, кальцію, підвищенням екскреції гідроксіпроліну у добовій сечі та можуть служити біохімічними критеріями прогресування міопічного процесу. З огляду на це патогенетично обґрунтованим є при прогресуючому перебігу міопії будь яку оптичну корекцію доповнити призначенням загальної та місцевої метаболічної терапії, адже будь який засіб оптичної корекції не усуває метаболічних порушень у сполучені тканині, які відбуваються при прогресуванні міопії.

Проведені клінічні дослідження дозволили розробити алгоритм діагностики та лікування прогресуючої набутої міопії у дітей, який патогенетично ґрунтується на комплексній оцінці функціональних, біометричних, біомеханічних параметрів зорового аналізатора, біохімічних показників метаболізму сполучної тканини та проявів СНДСТ. На першому етапі при офтальмологічному обстеженні дитини та виявленні міопії призначається повна оптична корекція аметропії. На другому етапі проводиться оцінка факторів ризику прогресування, яка включає збір анамнестичних даних, дослідження функціональних, біометричних, біомеханічних параметрів зорового аналізатора, а також визначення наявності фенотипічних стигм СНДСТ (рис.4).



Рис.4. Запропонований алгоритм діагностики та лікування прогресуючої набутої міопії у дітей

Визначення значень показника заломлюючої сили рогівки $\leq 41,0$ дптр, аксіальної довжина ока $\geq 25,0$ мм, діаметру рогівки $\geq 12,0$ мм, середньої товщини шару перипапільярних нервових волокон $\leq 90,0$ мкн, ЗВА $\leq 1,0$ дптр, ЗТА $\geq 0,5$ дптр, ГМС $\geq 5,0$ балів, маніфестації міопії ≤ 8 років та стигм СНДСТ (астенічна тілобудова, порушення постави, сколіоз, гіпермобільність суглобів, венозна сітка на шкірі, плоскостопість, пролапси клапанів серця та малі аномалії серця, довгі пальці, аномалії зубів та прикусу, гіпереластичність шкіри, малі аномалії розвитку жовчного міхура) вказує на ймовірність прогресування набутої міопії. При виявленні факторів ризику прогресування міопії потрібним є проведення біохімічних досліджень з визначенням вмісту Mg^{++} , Ca^{++} та гідроксіпроліну у добовій сечі, та якщо значення Mg^{++} складає $\leq 2,9$ ммоль/доб, $Ca^{++} \leq 3,67$ ммоль/доб, гідроксіпроліну $\geq 139,7$ нг/доб призначаються протягом 2 місяців препарати, що містять магній лактат дигідрат з піридоксингідрохлоридом у дозі 10-30 мг/кг маси тіла на добу, кальцій карбонат 500 мг з холекальциферолом 200 МО у дозі 1 таблетка на добу, комбінацію амінокислот та коферментних форм вітамінів (кофермент B_{12} , B_1 , B_6 , карнітин, лізин) по 1 капсулі 2 рази на добу, а також комплекс амінокислот, який включає L- пролін, L- лізин, L-гліцин, L-лейцитин у вигляді очних крапель з дозою 1 крапля 2 рази на день в обидва ока курсами 2 рази на рік з подальшим моніторингом та оцінкою результатів лікування.

Для клінічної оцінки запропонованої тактики було сформовано основну групу (I) з 30 пацієнтів (60 очей), в лікуванні яких використовувалася загальна та місцева метаболічна терапія, а оптична корекція проводилася за допомогою ортокератологічних лінз (підгрупа Ia, 17 дітей, 34 ока) та окулярів з повною оптичною корекцією (Iб, 13 дітей, 26 очей). Групу порівняння II склали 10 пацієнтів (20 очей), які використовували для оптичної корекції окуляри; групу порівняння III – 9 пацієнтів (18 очей), які використовували для оптичної корекції міопії ортокератологічні лінзи. Пацієнти II та III груп спостереження не отримували загальну та місцеву метаболічну терапію.

Аналіз ефективності різних видів оптичної корекції та додаткового призначення загальної та місцевої метаболічної терапії в комплексному лікуванні дітей з прогресуючою набутою міопією, продемонструвало наступне.

Середні значення кількості електролітів магнію у добовій сечі до лікування у пацієнтів обох підгруп спостереження не мали статистичної розбіжності та складали відповідно 2,23 (1,82;2,87) ммоль/доб та 2,24 (1,87;2,89) ммоль/доб ($p > 0,05$). Після курсу лікування спостерігається збільшення рівня магнію в середньому у 1,5 рази у дітей в обох підгрупах спостереження до 3,49 (3,25;4,02) ммоль/доб та 3,53 (3,27;4,06) ммоль/доб, ($p < 0,05$). Середні значення показника електролітів кальцію у підгрупі Ia та Iб становили 2,66 (2,49;2,98) ммоль/доб та 2,67 (2,54;2,98) ммоль/доб відповідно, ($p > 0,05$).

Підвищення рівня кальцію у добовій сечі після проведеного курсу метаболічної терапії відбувалося у пацієнтів в обох групах спостереження. У пацієнтів підгрупи Ia кількість кальцію становила 4,54 (3,98;4,83) ммоль/доб, що в середньому у 1,6 рази вище відносно початкових даних та є статистично значущим ($p < 0,05$). У пацієнтів в підгрупі Iб також відбувається статистично значуще

збільшення кількості кальцію відносно початкових даних в середньому у 1,6 рази та становить 4,22 (3,91;4,76) ммоль/доб, ($p < 0,05$).

Показник гідроксіпроліну у добовій сечі до призначення метаболічної терапії характеризувався високими значеннями у пацієнтів в обох підгрупах та не мав статистично значущої різниці: 184,0 (147,4;206,2) нг/доб у пацієнтів підгрупи Ia та 189,8 (157,3;226,4) нг/доб у пацієнтів підгрупи Ib відповідно ($p > 0,05$).

Після проведеного курсу метаболічної терапії у пацієнтів підгрупи Ia відбувається зменшення кількості гідроксіпроліну у добовій сечі в середньому у 2,6 рази та становить 68,6 (61,1;77,9) нг/доб, що є статистично значущим відносно початкових показників ($p < 0,05$).

Призначення метаболічної терапії також сприяло зменшенню кількості гідроксіпроліну в підгрупі Ib. У пацієнтів цієї підгрупи середні значення гідроксіпроліну у добовій сечі ставили 69,2 (61,2;78,0) нг/доб ($p < 0,05$), що в середньому у 2,7 рази менше від початку лікування та є статистично значущим ($p < 0,05$).

У пацієнтів з прогресуючою набутою міопією, які використовували для оптичної корекції окуляри додаткове призначення місцевої та загальної метаболічної терапії сприяє підвищенню РАА та ЗВА в середньому у 2,6 та 2,2 рази відносно початкових даних ($p < 0,05$). Збільшення клінічної рефракції становить в середньому 0,40 дптр ($p < 0,05$), аксіальної довжини ока в середньому 0,26 мм протягом періоду спостереження ($p < 0,05$).

У пацієнтів з прогресуючою набутою міопією, які використовували для оптичної корекції ортокератологічні лінзи додатковим призначенням місцевої та загальної метаболічної терапії сприяє підвищенню РАА та ЗВА в 3,6 рази та 2,5 рази відносно початкових даних ($p < 0,05$). Збільшення клінічної рефракції становить в середньому 0,26 дптр, ($p > 0,05$), аксіальної довжини ока в середньому 0,18 мм ($p > 0,05$).

Отримані результати дослідження свідчать, що у дітей з ортокератологічною корекцією міопії та додатковим використанням загальної та місцевої метаболічної терапії спостерігається уповільнення збільшення клінічної рефракції в 1,7 рази та аксіальної довжини ока у 1,5 рази у 78,7 % випадків на відміну від дітей з оптичною корекцією окулярами, у яких уповільнення збільшення клінічної рефракції спостерігається у 1,4 рази та аксіальної довжини ока у 1,2 рази у 62,4 % протягом 1 року спостереження.

ВИСНОВКИ

1. Міопія займає лідируючу позицію серед аномалій рефракції, складаючи 80 % від усього числа виявленої патології очей та 32,7 % в структурі дитячого слабобачення в Україні. Широке поширення міопії, схильність до раннього розвитку та прогресування, тяжкість перебігу її ускладнених форм, обумовлюють велику медико-соціальну важливість цієї проблеми. Незважаючи на чисельні дослідження проблема розвитку і прогресування міопії залишається актуальною та потребує подальшого пошуку нових, патогенетично обґрунтованих методів прогнозування, лікування та профілактики, з урахуванням індивідуальних функціональних, біометричних, біомеханічних показників зорового аналізатора,

біохімічних даних метаболізму та наявності фенотипічних маркерів сполучнотканинної дисплазії у дитини.

2. Фактором ризику прогресуючого перебігу набутої міопії у $67,7 \pm 8,4$ % випадків є наявність середнього та важкого ступеню проявів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (у дітей 7-11 років ВШ = 7,5; 95 % ДІ = 3,1-9,8; у дітей 12-15 років ВШ=7,9; 95 % ДІ = 3,2-19,3); у дітей з міопією та сполучнотканинною дисплазією з боку зорового аналізатору спостерігається порушення акомодативної функції в середньому у 3,4 рази ($p < 0,05$), зниження сили заломлення рогівки в середньому на 4,6 % ($p < 0,05$), корнеального гістезезиса на 7,5 % ($p < 0,05$), збільшення радіусу кривизни на 5,3 % ($p < 0,05$) та діаметру рогівки на 7,2 % ($p < 0,05$), збільшення глибини передньої камери ока в середньому на 5,2 % ($p < 0,05$), сагітальної довжини склоподібного тіла в середньому на 9,2 % ($p < 0,05$) та аксіальної довжини ока в середньому на 4,2 % ($p < 0,05$), зниженні показників середньої товщини шару перипапільярних нервових волокон на 11 % ($p < 0,05$) за рахунок верхнього на 7,0 % ($p < 0,05$), нижнього на 8,5 % ($p < 0,05$), носового сектора на 18,2 % ($p < 0,05$), збільшення товщини сітківки в фовеа на 6,7 % ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами з міопією без сполучнотканинної дисплазії.

3. Встановлено, що у дітей з прогресуючою міопією незалежно від наявності ознак синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігається зниження рівня магнію та кальцію в середньому у 1,7 рази ($p < 0,05$) та підвищення гідроксіпроліну в середньому 3,2 рази ($p < 0,05$) у добовій сечі відносно дітей без офтальмологічної патології. Визначення кількості магнію $\leq 2,9$ ммоль/доб ($p < 0,05$), кальцію $\leq 3,67$ ммоль/доб ($p < 0,05$), гідроксіпроліну - $\geq 139,7$ нг/доб ($p < 0,05$) (чутливість тесту – 82 %, 93 % та 77 %, специфічність – 75 %, 80 % та 84 %, відповідно) дозволило діагностувати прогресування міопії незалежно від наявності синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

4. Розроблено математичну модель вірогідності виникнення набутої міопії (якість 0,897, чутливість 87,5 %, специфічність 82,1 %; 95 % ДІ 0,81-0,98), найбільш прогностичну цінність в якій мають заломлююча сила рогівки $\leq 41,5$ дптр, аксіальна довжина ока $\geq 23,9$ мм при рефракції $\leq +0,5$ дптр, радіус рогівки $\geq 7,88$ мм, діаметр рогівки $\geq 11,85$ мм, запас відносної акомодатії $\leq 1,5$ дптр, ступінь дисплазії $\geq 2,0$, а також наявність спадкового фактору з приводу міопії, ($p < 0,05$).

5. Розроблено математичну модель вірогідності прогресування набутої міопії (якість 0,967, чутливість 86,2 %, специфічність 93 %; 95 % ДІ 0,95-0,98), найбільш прогностичну цінність в якій мають заломлююча сила рогівки $\leq 41,0$ дптр, аксіальна довжина ока $\geq 25,0$ мм, діаметр рогівки $\geq 12,0$ мм, середня товщина шару перипапільярних нервових волокон $\leq 90,0$ мкн, запас відносної акомодатії $\leq 1,0$ дптр, звичайний тонус акомодатії $\geq 0,5$ дптр, гіпермобільність суглобів $\geq 5,0$ балів, маніфестація міопії ≤ 8 років, ($p < 0,05$).

6. Проведення курсів апаратного лікування сприяло збільшенню резервів абсолютної акомодатії в середньому у 1,6 рази ($p < 0,05$), запасу відносної акомодатії в середньому у 1,3 рази ($p < 0,05$).

7. Використання неповної оптичної корекції при міопії негативно впливало на прогресування міопії, що підтверджувалось позитивним кореляційним зв'язком між збільшенням клінічної рефракції та ступенем гіпокорекції в окулярах: $r = +0,58$ ($p < 0,05$), а також середнім негативним кореляційним зв'язком між збільшенням аксіальної довжини ока та ступенем гіпокорекції в окулярах: $r = -0,44$ ($p < 0,05$).

8. Ортокератологічна оптична корекція міопії має переваги щодо впливу на стан зорового аналізатора у порівнянні з повною оптичною корекцією окулярами, що виражається в уповільненні збільшення клінічної рефракції та аксіальної довжини ока в середньому в 1,4 рази у 57 % випадків ($p < 0,05$).

9. Призначення загальної та місцевої метаболічної терапії сприяло уповільненню збільшення клінічної рефракції в 1,7 рази ($p < 0,05$) та аксіальної довжини ока у 1,5 рази ($p < 0,05$) у 78,7 % випадків на відміну від дітей з оптичною корекцією окулярами, у яких уповільнення збільшення клінічної рефракції спостерігається у 1,4 рази ($p < 0,05$) та аксіальної довжини ока у 1,2 рази ($p < 0,05$) у 62,4 % протягом 1 року спостереження.

10. Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу обласної клінічної дитячої лікарні м. Запоріжжя, медичного центру ТОВ «ВІЗУС» м. Запоріжжя, КНП «Міська лікарня №3» м. Запоріжжя, медичного центру «Визант» м. Бердянськ, Закарпатської обласної клінічної лікарні м. Ужгород, медичного центру ТОВ «ОПТИМАЛ-М» м. Вінниця, обласної клінічної дитячої лікарні м. Вінниця. Основні наукові положення роботи включені до навчальних програм кафедри офтальмології Запорізького державного медичного університету та Харківського національного медичного університету, кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На офтальмологічному прийомі, лікар-офтальмолог повинен проводити діагностику та виявлення фенотипічних стигм синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дитини. Отримання значень заломлюючої сили рогівки $\leq 41,5$ дптр, аксіальної довжини ока $\geq 23,9$ мм при рефракції $\leq +0,5$ дптр, радіусу рогівки $\geq 7,88$ мм, діаметру рогівки $\geq 11,85$ мм, запасу відносної акомодатції $\leq 1,5$ дптр, визначення ознак сполучнотканинної дисплазії середнього ступеня може вказувати на вірогідне виникнення набутої міопії, що потребує динамічного спостереження таких дітей офтальмологом.

2. Діагностика ймовірності прогресування міопії повинна включати збір анамнестичних даних, дослідження функціональних, біометричних, біомеханічних показників зорового аналізатора, а також фенотипічних стигм синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Визначення значень показника заломлюючої сили рогівки $\leq 41,0$ дптр, аксіальної довжини ока $\geq 25,0$ мм, діаметру рогівки $\geq 12,0$ мм, середньої товщини шару перипапільярних нервових волокон $\leq 90,0$ мкн, запасу відносної акомодатції $\leq 1,0$ дптр, звичайного тону акомодатції $\geq 0,5$ дптр, гіпермобільності суглобів $\geq 5,0$ балів, маніфестації міопії ≤ 8 років вказує на ймовірність прогресування набутої міопії.

3. При виявленні на офтальмологічному прийомі пацієнтів з набутою прогресуючою міопією лікарю-офтальмологу рекомендовано направляти таких дітей в спеціалізовані біохімічні лабораторії для визначення вмісту магнію, кальцію та гідроксіпроліну у добовій сечі, та якщо значення магнію складає $\leq 2,9$ ммоль/доб, кальцію $\leq 3,67$ ммоль/ доб, гідроксіпроліну $\geq 139,7$ нг/доб необхідним є призначення протягом 2 місяців препаратів, що містять магній лактат дигідрат з піридоксин гідрохлоридом у дозі 10-30 мг/кг маси тіла на добу, кальцій карбонат 500 мг з холекальциферолом 200 МО у дозі 1 таблетка на добу, комбінацію амінокислот та коферментних форм вітамінів (кофермент В₁₂, В₁, В₆, карнітин, лізин) по 1 капсулі 2 рази на добу, а також комплекс амінокислот (L- пролін, L- лізин, L-гліцин, L-лейцитин) у вигляді очних крапель з дозою 1 крапля 2 рази на день в обидва ока курсами 2 рази на рік.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Т. С. Особенности биомеханических и биометрических параметров корнеосклеральной капсулы глазного яблока у детей с миопией. *Сучасні мед.технології*. 2013. № 4 (20). С. 115–119. *(Здобувачу належить ідея дослідження, участь у аналізі наукової літератури стосовно проблеми дослідження, проведення клінічних спостережень, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).*
2. Цыбульская Т. Е. Влияние зорового навантаження на функціональні, гідродинамічні і біомеханічні показники ока у дітей з різними видами оптичної корекції короткозорості. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 4 (85). С. 31–33.
3. Цыбульская Т. Е. Сравнительная характеристика морфометрических, биометрических и биомеханических параметров миопических глаз у детей с разными видами прогрессирующей близорукости. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 5 (86). С. 70–73.
4. Tsybul'skaya T. E. Influence of orthokeratology lenses on the state of accommodative function in children with myopia. *Запорозж. мед.журн.* 2014. № 6 (87). С. 85–86.
5. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Т. С. Изменения аккомодационной функции и гемодинамики глаза при разных способах оптической коррекции миопии у детей. *Архив офтальмологии Украины*. 2015. Т. 3, №. 1. С. 47–51. *(Здобувачу належить ідея дослідження, виконана клінічна частина роботи, статистична обробка одержаних даних та описання результатів, формулювання висновків).*
6. Цыбульская Т. Е. Возможности рефракционной терапии и функциональных методов в лечении прогрессирующей миопии у детей. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 2 (95). С. 78–82.
7. Цыбульская Т. Е. Влияние полноты оптической коррекции на миопический рефрактогенез у детей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 3, т .2 (132). С. 73–76.

8. Tsybul'skaya T. E. Interconnection between several biomechanical and biometric indicators of eye in children with axial and refractive mild myopia. *Запороз. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 55–58.

9. Цибульська Т. Е., Завгородня Н. Г., Пашкова Е. Е. Оценка фенотипических маркеров синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с приобретенной миопией. *Офтальмологический журнал.* 2017. № 2. С. 12–17. (Здобувачем проаналізована література стосовно проблеми дослідження, описані результати дослідження, виконано статистичний аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).

10. Цибульська Т. Є., Завгородня Н. Г., Пашкова О. Є. Прогнозування ризику прогресування набутої міопії у дітей шкільного віку. *Офтальмол. журн.* 2018. № 1. С. 7–12. (Здобувачем проаналізована література стосовно проблеми дослідження, проведено клінічне спостереження, виконано статистичний аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).

11. Anatomical, optical biomechanical and morphometric parameters of the eye in children with acquired myopia and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia / T. Ye. Tsybul'ska, N. G. Zavgorodnia, O. M. Ivakhnenko, O. Ye. Pashkova. *Запороз. мед. журн.* 2018. Т. 20, № 3 (108). С. 392–396. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, клінічні дослідження, статистична обробка одержаних результатів, участь у формулюванні висновків).

12. Цибульська Т. Є., Завгородня Н. Г., Пашкова О. Є. Особливості біометричних показників зорового аналізатора у дітей з набутою міопією, асоційованою з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Архів офтальмології України.* 2018. Т. 6, № 1 (10). С. 56–61. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка та аналіз одержаних результатів, участь у формулюванні висновків).

13. Цибульська Т. Є., Пашкова О. Є. Аналіз факторів, що впливають на прогресування набутої міопії у дітей. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шутика.* 2018. Вип. 30. С. 271–282. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка та аналіз одержаних результатів, виконання клінічної частини роботи, участь у формулюванні висновків).

14. Цибульська Т. Є., Пашкова О. Є. Математична модель індивідуального прогнозу ймовірності розвитку набутої міопії у дітей. *Вісник проблем біології і медицини.* 2018. № 2. С. 225–227. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка одержаних результатів, виконана клінічна частина роботи, участь у аналізі даних та формулюванні висновків).

15. Цибульська Т. Є., Завгородня Т. С. Офтальмологічні критерії синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з набутою міопією. *Архів офтальмології України.* 2019. Т. 7, № 1. С. 58–62. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми

дослідження, статистична обробка одержаних результатів, аналіз даних та формулюванні висновків).

16. Цибульська Т. Є., Горбачова С. В., Завгородня Т. С. Клініко-діагностичне значення порушень електролітного обміну у дітей з набутою міопією. *Офтальмол. журн.* 2019. № 3. С. 14-19. (Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, участь у проведенні клінічних досліджень, статистична обробка даних, описані результати дослідження, участь у формулюванні висновків).

17. Цибульська Т. Є., Горбачова С. В. Біохімічні критерії прогресування набутої міопії у дітей. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.* 2019. Вип. 34. С. 147-160. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка одержаних результатів, участь у аналізі даних та формулюванні висновків).

18. Цибульська Т. Є. Можливості функціональних методів лікування короткозорості у дітей. *Wiadomości Lekarskie.* 2014. Vol. LXVII, N 2, cz. II. P. 384–386.

19. Цибульская Т. Е., Завгородняя Н. Г., Безденежная О. А. Морфометрические особенности перипапиллярной зоны диска зрительного нерва у детей с приобретенной миопией, ассоциированной с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Офтальмология. Восточная Европа.* Т. 8, № 2. С. 252–260. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, статистична обробка одержаних результатів, виконання клінічної частини роботи, участь у аналізі даних та формулюванні висновків).

20. Mathematical model of the individual prognosis of the probability of progression of acquired myopia in children / Т. Е. Tsybul'skaya, N. G. Zavgorodnyaya, G. O. Lezhenko, E. E. Pashkova. *Офтальмология. Восточная Европа.* 2018. Т. 8, № 3. С. 410–417. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, участь у статистичній обробці та аналізі одержаних результатів, автором сформульовані висновки дослідження).

21. Tsybul'skaya Т. Е., Pashkova Е. Е. Risk factors for the development of acquired myopia in children. *World Science.* 2018. Vol. 3, N 3 (31). P. 11–14. (Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, виконана клінічна частина роботи, статистична обробка результатів дослідження, участь у аналізі результатів, їх описанні та формулюванні висновків).

22. Цибульська Т. Е., Пашкова О. Є. Вплив місцевої метаболічної терапії на стан зорового аналізатора у дітей з набутою міопією, асоційованою з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Вісник наук. досліджень.* 2018. № 2 (91). С. 161–164. (Здобувачем проаналізовано наукову літературу стосовно проблеми дослідження, проведені клінічні дослідження, статистична обробка даних, описані результати дослідження, участь у формулюванні висновків).

23. Цибульська Т. Є. Офтальмологічні та педіатричні предиктори розвитку набутої міопії у дітей. *Science Rise. Medical Science.* 2018. Vol. 4 (24). P. 8–11.

24. Цыбульская Т. Е. Современные возможности оптической коррекции и их влияние на прогрессирующую близорукость в детском возрасте. (Огляд літератури). *Офтальмол. журн.* 2015. № 2. С. 68–71.

25. Пат. 122229 UA, МПК А61В 3/00 (2017.01). Спосіб прогнозу прогресування набутої міопії у дітей шкільного віку / Цибульська Т. Є., Пашкова О. Є., Завгородня Н. Г. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед.ун-т. № u 201707569 ; заявл. 17.07.17 ; опубл. 26.12.17, Бюл. № 24. (*Здобувачу належить ідея, участь у розробці патенту, клінічні дослідження, статистична обробка, узагальнення результатів*).

Опубліковані праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

26. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Т. С. Влияние зрительной нагрузки на офтальмотонус, биомеханические параметры и аккомодационную функцию глаза у детей с различными видами оптической коррекции миопии. *Невские горизонты-2014* : материалы науч. конф. офтальмологов, Санкт-Петербург, 25-26 апр. 2014 г. СПб., 2014. С. 272–275. (*Здобувачем особисто проведено збір матеріалу, написання тез та доповідь*).

27. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Т. С. Биомеханические свойства корнеосклеральной капсулы глаза у детей с разными видами близорукости. *Невские горизонты-2016*: материалы науч. конф. офтальмологов, Санкт-Петербург, 22-23 апр. 2016 г. СПб., 2016. С. 144–145. (*Здобувачем особисто проведено збір матеріалу, написання тез*).

28. Завгородняя Н.Г, Цыбульская Т.Е., Завгородняя Т.С., Литвиненко Е.Е. Биомеханические параметры глаза у детей с миопией по данным Ocular Response Analyzer. *Филатовские чтения* : науч.-практ. конф. с междунар. участием. Одесса, 2013. С. 247–248. (*Здобувачем особисто проведено збір, узагальнення матеріалу, написання тез*).

29. Завгородняя Н. Г., Цыбульская Т. Е., Завгородняя Т. С. Изменения биомеханических и гидродинамических показателей миопического глаза при зрительной нагрузке в зависимости от вида оптической коррекции. *Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України*, 21-23 трав., 2014 р., Одеса. 2014. С. 249. (*Здобувачем особисто проведено збір матеріалу, написання тез та доповідь*).

30. Влияние вида оптической коррекции на биомеханические и гидродинамические показатели миопического глаза при зрительной нагрузке / Н.В. Михайленко, Т.С. Завгородняя, Н.Г. Завгородняя, Т.Е. Цыбульская. *Сучасні аспекти медицини та фармації -2014* : материалы Всеукр. науч.-практ. конф. молодых ученых та студентів з міжнар. участю, 15-16 трав. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 117–118. (*Здобувачеві належить ідея дослідження, участь у клінічному обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих даних, формулюванні висновків*).

31. Завгородняя Н. Г., Цыбульская Т. Е., Завгородняя Т. С. Особенности морфометрических, биометрических и биомеханических показателей глазного яблока у детей с осевой и рефракционной прогрессирующей близорукостью. *Реабилитация больных с патологией органа зрения* : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. Харьков, 2014. С. 42–44. (*Здобувачеві належить ідея дослідження, участь в наборі та клінічному обстеженні пацієнтів; здобувач*

особисто провела аналіз отриманих даних, сформулювала висновки, написала тези).

32. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Т.С. Изменения аккомодационной функции миопического глаза в зависимости от вида оптической коррекции. *Филатовские чтения-2015* : научно-практ. конф. с международным участием, посвящ. 140- летию со дня рожд. акад. В.П. Филатова, 21-22 мая, 2015 г. Одесса, 2015. С. 185–186. (Здобувачем особисто проведено збір матеріалу, написання тез та доповідь).

33. Завгородняя Н. Г., Цыбульская Т. Е. Завгородняя Т. С. Влияние ортокератологической коррекции на аккомодационную функцию и гемодинамику глаза у детей с близорукостью. *Медицина і медико-педагогічна реабілітація дітей з аномаліями рефракції та захворюваннями очорухового апарату: VI* наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів України з міжнар. участю, 19-20 черв. 2015 р. Львів, 2015. С. 71–72. (Здобувачем проведено літературний пошук з теми дослідження, клінічне спостереження, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку та доповідь).

34. Состояние аккомодации глаза у детей при различных видах оптической коррекции близорукости / Ю. Ю. Кабак, А. И. Семенко, Н. Г. Завгородняя, Т. Е. Цыбульская. *Сучасні аспекти медицини та фармації 2015*: тези Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 14-15 трав.2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 79 – 80. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, участь у статистичній обробці та аналізі одержаних результатів, автором сформульовані висновки дослідження).

35. Tsybul'skaya T., Zavgorodnyaya T. Changes of accommodative function in eyes of children with myopia under the influence of orthokeratology lenses. *3rd WSPOS Congress, Spain, Barcelona, 3-6 september, 2015. FP-4347 abstract*. URL: <http://wspos.org/uncategorized/barcelona-2015-poster-abstracts>. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, участь у статистичній обробці та аналізі одержаних результатів, автором сформульовані висновки дослідження, написані тези, підготовлено доповідь).

36. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Т. С. Влияние рефракционной терапии на течение миопического рефрактогенеза у детей с различными видами близорукости. *Актуальні питання офтальмології*: Матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської області України, 7-8 жовт. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 247–248. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, участь у статистичній обробці та аналізі одержаних результатів, автором сформульовані висновки дослідження, написані тези, підготовлено доповідь).

37. Цыбульская Т. Е. Влияние рефракционной терапии и функциональных методов лечения на прогрессирование близорукости у детей. *Филатовские чтения-2016* : материалы научно-практической конференции с междун. участием, посвящ. 80-летию со дня основания Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова и XIV конгресса офтальмологического сообщества стран Причерноморья, 19-20 мая, 2016. Одесса, 2016. С. 200–201.

38. Яланская А. И., Цыбульская Т. Е. Роль фенотипических факторов синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии приобретенной близорукости у детей разных возрастных групп. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2017*: тези Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 128. (Здобувачу належить ідея дослідження, особисто проведено збір матеріалу, сформульовані висновки).

39. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Н. Г., Пашкова Е. Е. Фенотипические маркеры синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с приобретенной близорукостью. *Филатовские чтения-2017*: материалы научно-практической конференции офтальмологов с международным участием, 25-26 мая 2017 г. Одесса, 2017. С. 222. (Здобувачу належить ідея дослідження, аналіз наукової літератури стосовно проблеми дослідження, участь у статистичній обробці та аналізі одержаних результатів, автором сформульовані висновки дослідження, підготовлено доповідь).

40. Цибульська Т. Є., Пашкова О. Є., Безденежна О. О. Возможности прогнозирования риска прогрессирования набутой миопии у детей школьного віку. *Актуальні питання офтальмології*: матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів Чернівецької, Івано-Франківської, Тернопільської, Хмельницької областей України, 21-22 вер. 2017 р. Чернівці; Одеса, 2017. С. 213–214. (Здобувачеві належить ідея дослідження, участь у клінічному обстеженні пацієнтів; здобувач особисто провела аналіз отриманих даних, сформулювала висновки, написала тези).

41. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Н. Г. Предикторы прогрессирования приобретенной миопии у детей школьного возраста с сопутствующим синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Рефракційний пленер'17*: матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів України з міжнародною участю, 20-21 жовт. 2017 р., м. Київ. К., 2017. С. 152–155. (Здобувач брала участь в клінічному обстеженні дітей, динамічному спостереженні за пацієнтами, проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, написала тези).

42. Tsybul'skaya T. Phenotypic markers of connective tissue dysplasia in children of different ages with acquired myopia. *4rd WSPOS Congress*. Hyderabad, 1-3 December 2017.

URL: http://wspos.org/wpcontent/uploads/2017/India2017_Final_Programme_nov.pdf.

43. Цибульська Т. Є., Пашкова О. Є. Фактори ризику та прогнозування прогресування набутої міопії у дітей з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Проблемні питання коморбідних станів у дітей та підлітків*: науково-практична конференція з міжнародною участю, 16-17 листоп. 2017 р. Харків, 2017. С. 139–140. (Здобувач брала участь в наборі та клінічному обстеженні пацієнтів, аналізі, статистичній обробці та узагальненні отриманих результатів, написанні тез).

44. Цыбульская Т. Е., Завгородняя Н. Г., Пашкова Е. Е. Особенности зрительного анализатора у детей с миопией, ассоциированной с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Матеріали XIV з'їзду*

офтальмологів України, 23-25 трав., 2018 р., Одеса, 2018. С. 245–246. *(Здобувачеві належить ідея дослідження, участь у клінічному обстеженні пацієнтів; здобувач особисто провела аналіз отриманих даних, сформулювала висновки, написання тез та доповідь).*

45. Цибульська Т.Є. Визначення офтальмологічних та педіатричних маркерів прогресування набутої міопії в практичній роботі офтальмолога. *Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. офтальмологів, присвяч. 80-річчю заснування Товариства офтальмологів України*, 12-13 вер. 2018 р. Вінниця, 2018. С.152–153.

46. Tsybulskaya T. Ophthalmic and paediatric risk factors of the progression of acquired myopia in children associated with the syndrome of undifferent connective tissue dysplasia. *WSPOS Subspecialty Day. Friday 21 September 2018, Vienna, Austria. Preceding the 36th Congress of the ESCRS, 22-26 September 2018. Free Papers.*

47. Цибульська Т. Є., Завгородня Н. Г., Пашкова О. Є. Міждисциплінарний підхід у мониторінгу розвитку набутої міопії у дітей. *Своє дитинство треба бачити*: зб. праць VII наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів України з міжнар. участю, 14-15 черв.2018 р. К., 2018. С.139–141. *(Здобувач брала участь в наборі та клінічному обстеженні дітей, динамічному спостереженні за пацієнтами, проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, написала тези).*

48. Цибульська Т. Є. Застосування багатофакторної математичної моделі в прогнозуванні ймовірності прогресування набутої міопії у дітей. *Рефракційний пленер'18*: матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю, 18-19 жовт.2018 р. К., 2018. С. 115–118.

49. Цибульська Т. Є., Завгородня Н. Г., Безденежна О. О. Морфометричні зміни макулярної області сітківки у дітей з набутою міопією, асоційованою з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Рефракційний пленер'18*: матеріали наук.-практ. конф. офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнар. участю, 18-19 жовт.2018 р. К., 2018. С. 118–120. *(Здобувач брала участь в наборі та клінічному обстеженні дітей, динамічному спостереженні за пацієнтами, проаналізувала отримані дані, здобувач сформулювала висновки, написала тези).*

50. Цибульська Т. Є. Математична модель прогнозу ймовірності розвитку набутої міопії у дітей. *Филатовские чтения-2019*: Матеріали науч.-практ. конф. офтальмологів с международным участием, 23-24 мая 2019 г. Одесса, 2019. С.210-211.

51. Цибульская Т. Е., Завгородняя Т. С. Комплексная оценка офтальмологических и педиатрических параметров, влияющих на развитие приобретенной миопии у детей. *Актуальные вопросы офтальмологии (реальность, мифы противоречия)* : материалы XII Республиканской конференции с международным участием, 14-15 декабря, Минск, 2018. С. 212-215. *(Здобувачеві належить ідея дослідження, участь в клінічному обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих даних, формулюванні висновків, написанні тез).*

АНОТАЦІЯ

Цибульська Т. Є. Функціональні, біометричні та біомеханічні зміни параметрів ока при міопії у дітей: особливості лікування та оптичної корекції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – офтальмологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, 2019.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної науково-прикладної проблеми сучасної офтальмології – підвищенню ефективності лікування міопії у дітей з застосуванням патогенетично обґрунтованої корекції порушень, виявлених на підставі комплексного дослідження функціональних показників, біометричних, біомеханічних параметрів ока та біохімічних особливостей метаболізму сполучної тканини з наступною оптичною корекцією.

Встановлено, що зміни в функціональних, біометричних, біомеханічних параметрах зорового аналізатора, біохімічних показниках метаболізму сполучної тканини представляють собою єдиний комплекс патогенетичних змін при розвитку і прогресуванні набутої міопії у дітей. Визначено кількісні офтальмологічні критерії зорового аналізатора, які дозволяють проводити дискримінацію при набутій міопії між наявністю синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та його відсутністю. Математичним моделюванням отримана сукупність предикторів, що визначають розвиток і прогресування набутої міопії у дітей, до яких відносяться індивідуальні біометричні, біомеханічні параметри ока, стан акомодациї, анамнестичні дані, стигми сполучнотканинної дисплазії та встановлені їх кількісні показники. Клініко-біохімічними дослідженнями виявлені патологічні особливості в патогенезі набутої міопії, які полягають в зниженні рівня магнію, кальцію, підвищенні гідроксипроліну у добовій сечі, встановлено взаємозв'язки між змінами даних біохімічних показників з параметрами зорового аналізатора при прогресуючій набутій міопії. Доведено, що прогресуюча міопія вимагає оцінки загального стану організму дитини. Обґрунтовано необхідність повної оптичної корекції міопічної рефракції, переваги ортокератологічної оптичної корекції, а також необхідність застосування місцевої та загальної метаболічної терапії в комплексному лікуванні прогресуючої міопії у дітей.

Ключові слова: міопія, синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини, прогнозування, лікування, оптична корекція

АННОТАЦИЯ

Цыбульская Т. Е. Функциональные, биометрические и биомеханические изменения параметров глаза при миопии у детей: особенности лечения и оптической коррекции.

На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – офтальмология. – Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научно-прикладной задачи современной офтальмологии – повышению эффективности лечения детей с миопией с применением патогенетично обоснованной коррекции нарушений на основе комплексного исследования функциональных показателей, биометрических,

биомеханических параметров глаза и биохимических особенностей метаболизма соединительной ткани с последующей оптической коррекцией.

Установлено, что изменения в функциональных, биометрических, биомеханических параметрах зрительного анализатора, биохимических показателях метаболизма соединительной ткани представляют собой единый комплекс патогенетических изменений при развитии и прогрессировании приобретенной миопии у детей. Определены количественные офтальмологические критерии зрительного анализатора, которые позволяют проводить дискриминацию при приобретенной миопии между наличием синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани и его отсутствием. Математическим моделированием получена совокупность предикторов, определяющих развитие и прогрессирование приобретенной миопии у детей, к которым относятся индивидуальные анатомо-оптические параметры глаза, состояние аккомодации, анамнестические данные, стигмы соединительнотканной дисплазии и установлены их количественные показатели. Клинико-биохимическими исследованиями выявлены патологические особенности в патогенезе приобретенной миопии, которые заключаются в снижении уровня электролитов магния, кальция, повышении гидроксипролина в суточной моче, установлены взаимосвязи между изменениями данных биохимических показателей с параметрами зрительного анализатора при прогрессирующей приобретенной миопии. Доказано, что прогрессирующая миопия требует оценки общего состояния организма ребенка. Обоснована необходимость полной оптической коррекции миопической рефракции, преимущества ортокератологической оптической коррекции, а также необходимость применения местной и общей метаболической терапии в комплексном лечении прогрессирующей миопии у детей.

Ключевые слова: миопия, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, прогнозирование, лечение, оптическая коррекция

ANNOTATION

Tsybulska T. E. Functional, biometric and biomechanical changes in eye parameters during myopia in children: features of treatment and optical correction.

On the rights of the manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 01.14.18 - ophthalmology.- Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, 2019.

The dissertation is dedicated to solving the urgent scientific and applied problem of modern ophthalmology - improving the effectiveness of treatment and optical correction in children with acquired myopia based on a comprehensive study of functional, biometric, biomechanical changes in eye parameters and biochemical features of connective tissue metabolism with subsequent pathogenetically substantiated correction of the revealed disorders.

It was found that the progressive course of myopia was observed 3 times more often among children with the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome: 67.7 ± 8.4 % versus 22.5 ± 3.2 % ($p < 0.05$). Assessment of the influence of

phenotypic features of connective tissue dysplasia on the progression of myopia showed that in children 7-11 years the main risk factors were: degree of dysplasia (HV = 7.5; 95 % CI = 3.1-9.8, $p < 0.05$), hypermobility of the joints (HV 5.5; 95 % CI = 2.1-9.7, $p < 0.05$), asthenic type of constitution (HV = 4.9; 95 % CI = 2.1-11.8, $p < 0.05$), venous mesh on the skin (HF 4.8; 95 % CI = 2, 9-20.7, $p < 0.05$), flatfoot (HV = 4.1; 95 % CI = 1.7-9.5, $p < 0.05$). Among the risk factors for the progression of myopia in children 12-15 years old, the most informative were presence of moderate or severe connective tissue dysplasia in children (HV = 7.9; 95 % CI = 3.2-19.3, $p < 0.05$) hypermobility of the joints (HV = 7.1; 95 % CI = 2.7-13.6, $p < 0.05$), as well as the asthenic constitution type (HV = 7.1; 95 % CI = 3.2-15.7), heart valve prolapse and other small heart abnormalities (HV = 6.9; 95 % CI = 3.1 -15.3, $p < 0.05$), postural abnormalities, scoliosis (HV = 5.6; 95 % CI = 2.5-12.4, $p < 0.05$) and skin hyperelasticity (HV = 5.3; 95% CI = 2.3-12.5, $p < 0.05$). We determined the features of visual analyzer condition in children with progressive acquired myopia associated with connective tissue dysplasia syndrome, which are in violation of the accommodative function by an average of 3.4 times, reduction of the corneal refractive power by an average of 4.6 % ($p < 0.05$), corneal hysteresis by 7.5 % ($p < 0.05$), increase in radius curvature of 5.3 % ($p < 0.05$), and corneal diameter of 7.2 % ($p < 0.05$), increase of the anterior chamber depth by 5.2% ($p < 0.05$), sagittal length of vitreous body by 9.2 % ($p < 0.05$) and axial eye length by 4.2 % ($p < 0.05$), a decrease in the average thickness of the layer of peripapillary nerve fibers by 11% due to the upper by 7.0 %, lower by 8.5 %, and nasal sector by 18.2 % ($p < 0.05$), and also increase in retinal thickness in the fovea by 6.7% ($p < 0.05$), compared with patients with myopia without connective tissue dysplasia.

Were found quantitative ophthalmological criteria of the visual analyzer which allow to discriminate in acquired myopia between the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome and its absence, such as: index of refractive power of the cornea ≤ 41.5 diopters, depth of anterior chamber $8 \geq \text{mm}$, $\geq 11.85 \text{ mm}$ ($p < 0.05$).

Clinical and biochemical studies revealed pathological features in the pathogenesis of acquired myopia, which include an average decrease of magnesium level in 1.7 times, calcium 1.5 times, increase of hydroxyproline in 3.2 times in the daily urine, were established the relationship between changes in biochemical data with the parameters of the visual analyzer during progressive acquired myopia. Determination of levels of magnesium, calcium, and hydroxyproline in the daily urine of children with acquired myopia are additional biochemical criteria for the progression of myopia, the magnesium level is $\leq 2.9 \text{ mmol / day}$, calcium $\leq 3.42 \text{ mmol / day}$, hydroxyproline - $\geq 139.7 \text{ ng / day}$. We determined correlations of mean power between myopia progression and amount of magnesium ($r = -0.66$, $p < 0.05$), amount of calcium ($r = -0.38$, $p < 0.05$) and high power between myopia progression and hydroxyproline amount were in daily urine ($r = + 0.71$, $p < 0.05$).

Using mathematical modeling we received a set of predictors, that determine the progression of acquired myopia, among them the refractive power of the cornea ≤ 41.0 diopters, the axial length of the eye $\geq 25.0 \text{ mm}$, the diameter of the cornea $\geq 12.0 \text{ mm}$, the average thickness of the layer of peripapillary nerve fibers $\leq 90.0 \mu\text{m}$, the margin of relative accommodation ≤ 1.0 diopters, usual accommodation tone ≥ 0.5 diopters, joint

hypermobility ≥ 5.0 points, myopia manifestation ≤ 8 years. Model quality is 0.967 (95 % CI 0.95-0.98); sensitivity 86.2 %, specificity 93 % ($p < 0.0001$).

A new method for predicting the risk of progression of acquired myopia in school-age children has been developed and put into practice, which allows us to calculate the individual course of myopia with the identification of risk groups with favorable, unfavorable and needing prognosis of myopic refractogenesis.

It was found that conducting courses of hardware treatment helped to increase reserves of absolute accommodation by an average of 1.6 times ($p < 0.05$), a reserve of relative accommodation by an average of 1.3 times ($p < 0.05$).

Scientific insights on the features of myopic refractogenesis under the influence of various types of optical correction were added, which are that incomplete optical correction promotes the progression of myopia, which was confirmed by the positive correlation between the increasing in clinical refraction and the degree of hypocorrection in glasses: $r = + 0.58$, ($p < 0.05$), as well as the mean negative correlation between the increasing in the axial length of the eye and the degree of hypocorrection in the glasses: $r = -0.44$, ($p < 0.05$).

Were found advantages of optical correction with orthokeratological lenses as a more effective mean of slowing the increase of clinical refraction and axial length of the eye, compared to the optical correction of glasses by an average of 1.4 times in 57 % of cases ($p < 0.05$).

An algorithm of prescribing of general and local drugs for the correction of metabolic disorders to the complex treatment of progressive acquired myopia which allows to reduce by 1.7 times ($p < 0.05$) the amount of cases of progression of the disease in 78.9 % of patients unlike children with optical eyeglass correction in which a slowing of the increase in clinical refraction was observed in 1.4 times and axial length of the eye in 1.2 times 62.4% for 1 year of observation ($p < 0.05$).

Keywords: myopia, syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia, prognosis, treatment, optical correction

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВШ – відношення шансів

ГМС – гіпермобільність суглобів

ГПК – глибина передньої камери

ДІ – довірчий інтервал

ДР – діаметр рогівки

РР – радіус рогівки

ЗВА – запас відносної акомодациї

ЗТА – звичайний тонус акомодациї

ПК – прогностичний коефіцієнт

РАА – резерви абсолютної акомодациї

СНДСТ – синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини

ТШПНВ – товщина шару перипапільярних нервових волокон

Se – чутливість

Sp – специфічність

Підписано до друку 13.01.2020. Гарнітура Times New Roman

Папір друкарський. Формат 60 90 1/16. Умов. друк арк. 1,5.

Наклад – 100 прим. Замовлення №156563

Видавництво: Цифрова та широкоформатна поліграфія

СПД Нестроевий А.І.

Свідоцтво ДК №2187 від 17.05.2005 р.

03067, м. Київ, вул.. Гарматна,31

Тел..222-51-16